

Table des matières

Résumé	ii
Abstract.....	iii
Table des matières	iv
Liste des figures.....	viii
Liste des schémas	ix
Liste des tableaux	xvii
Liste des abréviations	xviii
Remerciements	xxiv
Chapitre 1 : Introduction	1
1.1 Les composés organofluorés	1
1.1.1 Le fluor	1
1.1.2 Le lien C-F	2
1.1.3 Applications des composés organofluorés	3
1.2 État de l'art	5
1.2.1 Défis de la chimie des composés organofluorés	5
1.2.1.1 Création d'un lien C-F.....	5
1.2.1.2 Élaboration de composés préalablement fluorés	7
1.2.1.3 Bris d'un lien C-F.....	8
1.2.2 Réactivité des fluorures allyliques	20
1.2.3 Réactivité des fluorures propargyliques	28
1.3 Concepts généraux de catalyse.....	30
1.3.1 Catalyse organométallique par addition oxydante / élimination réductrice	30
1.3.2 Catalyse par les métaux π -acides	33
1.3.3 Catalyse par les donneurs de liaisons hydrogène	34
1.4 Réactions communes servant de sources d'inspiration	36
1.4.1 Réaction de Tsuji-Trost.....	36
1.4.2 Réaction de substitution nucléophile bimoléculaire.....	38
1.4.3 Alkylation de Friedel-Crafts.....	40
1.4.4 Réaction d'hydratation d'alcynes	42

1.5	Objectifs de la thèse	44
1.5.1	Préparation de monofluoroalcènes au départ de fluorures allyliques	44
1.5.2	Activation C-F des fluorures propargyliques permise par les liaisons hydrogène	46
1.5.3	Hydratation et hydroalkoxylation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques.....	47
Chapitre 2 : Préparation de monofluoroalcènes par substitution allylique métallocatalysée des 3,3-difluoropropènes		49
2.1	Introduction	49
2.2	Résultats et discussion.....	54
2.2.1	Catalyse au platine	54
2.2.2	Catalyse au nickel.....	66
2.3	Conclusion.....	72
2.4	Partie expérimentale	72
2.4.1	Commentaires généraux	72
2.4.2	Synthèse des α,α -difluorocétones.....	73
2.4.3	Synthèse des 3,3-difluoropropènes	76
2.4.4	Synthèse d'une amine benzylique	80
2.4.5	Amination allylique des 3,3-difluoropropènes.....	81
Chapitre 3 : Préparation de monofluoroalcènes par substitution allylique des 3-chloro-3- fluoropropènes		91
3.1	Introduction	91
3.2	Résultats et discussion.....	92
3.2.1	Substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes cycliques.....	92
3.2.2	Substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes acycliques.....	112
3.2.3	Réactions subséquentes des monofluoroalcènes	118
3.3	Conclusion.....	120
3.4	Partie expérimentale	121
3.4.1	Commentaires généraux	121
3.4.2	Synthèse des α -fluorocétones	122
3.4.3	Synthèse des α -chloro- α -fluorocétones.....	125
3.4.4	Synthèse des 3-chloro-3-fluoropropènes.....	128

3.4.5	Synthèse d'une α -bromo- α -fluorocétone	132
3.4.6	Synthèse d'un 3-bromo-3-fluoropropène	132
3.4.7	Substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes.....	133
3.4.8	Transformations subséquentes des monofluoroalcènes	153
Chapitre 4 : Synthèse et réactivité de monofluoroalcènes borylés		157
4.1	Introduction	157
4.2	Résultats et discussion.....	163
4.2.1	Préparation de β -borylmonofluoroalcènes	163
4.2.2	Préparation de γ -borylmonofluoroalcènes	167
4.2.3	Transformations des β -borylmonofluoroalcènes.....	169
4.3	Conclusion.....	173
4.4	Partie expérimentale	174
4.4.1	Commentaires généraux	174
4.4.2	Synthèse des 3-fluoro-3-halogénopropènes	176
4.4.3	Borylation allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes	176
4.4.4	Borylméthylation allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes	177
4.4.5	Transformations subséquentes des β -borylmonofluoroalcènes.....	178
Chapitre 5 : Réaction de Friedel-Crafts des fluorures propargyliques permise par les liaisons hydrogène		180
5.1	Introduction	180
5.2	Résultats et discussion.....	185
5.2.1	Réactivité des fluorures propargyliques	185
5.2.2	Réactivité d'autres substrats propargyliques.....	194
5.3	Conclusion.....	197
5.4	Partie expérimentale	198
5.4.1	Commentaires généraux	198
5.4.2	Synthèse des alcools propargyliques.....	198
5.4.3	Synthèse des fluorures propargyliques.....	202
5.4.4	Réaction de Friedel-Crafts des fluorures propargyliques.....	206
5.4.5	Synthèse d'autres substrats propargyliques.....	216
5.4.6	Réaction de Friedel-Crafts d'autres substrats propargyliques.....	217

Chapitre 6 : Hydratation et hydroalkoxylation catalysées à l'or des <i>gem</i> -difluorures propargyliques	220
6.1 Introduction	220
6.2 Résultats et discussion.....	224
6.2.1 Hydratation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques	224
6.2.2 Hydroalkoxylation intramoléculaire des <i>gem</i> -difluorures propargyliques....	240
6.3 Conclusion.....	249
6.4 Partie expérimentale	250
6.4.1 Commentaires généraux	250
6.4.2 Synthèse des alcools propargyliques.....	251
6.4.3 Synthèse des ynones et des ynals	264
6.4.4 Synthèse des <i>gem</i> -difluorures propargyliques.....	276
6.4.5 Hydratation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques	288
6.4.6 Réduction d'une 3,3-difluorocétone.....	298
6.4.7 Hydratation de substrats non-fluorés.....	298
6.4.8 Hydroalkoxylation intramoléculaire des <i>gem</i> -difluorures propargyliques et transformations subséquentes.....	301
6.4.9 Étude computationnelle par DFT	307
Chapitre 7 : Conclusion et travaux futurs.....	308
7.1 Retour sur les objectifs	308
7.1.1 Préparation de monofluoroalcènes par substitution de fluorures allyliques .	308
7.1.2 Activation C-F des fluorures propargyliques permise par les liaisons hydrogène	310
7.1.3 Hydratation et hydroalkoxylation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques.....	310
7.2 Perspectives	311
7.2.1 Nouveaux systèmes pour la substitution allylique des 3,3-difluoropropènes	311
7.2.2 Approfondissement de la réactivité des 3-chloro-3-fluoropropènes	313
7.2.3 Poursuite de l'étude sur les monofluoroalcènes borylés	313
7.2.4 Nouveaux systèmes d'activation C-F permise par les liaisons hydrogène ...	315
7.2.5 Hydrofonctionnalisation des fluorures propargyliques catalysée à l'or.....	316

Liste des figures

Figure 1.1. Exemples de médicaments de la famille des composés organofluorés.....	4
Figure 1.2. Élongation du lien C-F du fluorure de benzyle dans le conformère où celui-ci est orthogonal au plan du cycle aromatique.	10
Figure 1.3. Effet des substituants de l'arène sur la régiochimie et la cinétique de l'alkylation de Friedel-Crafts.	41
Figure 2.1. Exemple d'un pseudopeptide bioactif basé sur un monofluoroalcène.....	49
Figure 2.2. Comparaison de la liaison amide et du monofluoroalcène. Figure adaptée de la référence 131a.....	50
Figure 2.3. Structure cristalline du <i>trans</i> -Pd(CN) ₂ (PPh ₃) ₂ . La probabilité de présence des atomes dans les ellipsoïdes est fixée à 50 %. Les hydrogènes sont omis pour fins de clarté; carbone = gris; azote = bleu; phosphore = orange; palladium = rouge.	66
Figure 3.1. Structure cristalline de (<i>E</i>)-3.2·HCl. La probabilité de présence des atomes dans les ellipsoïdes est fixée à 50 %. Les hydrogènes sont omis pour fins de clarté; carbone = gris; azote = bleu; oxygène = rouge; fluor = vert; chlore = jaune.	117
Figure 6.1. Modélisation par DFT (BP86/def2-TZVP) du complexe π entre le catalyseur d'or et le <i>gem</i> -difluorure propargylique 6.1. Les distances sont données en Ångströms...	233

Liste des schémas

Schéma 1.1. La réaction de déoxofluoration et quelques réactifs commerciaux employés. ..	6
Schéma 1.2. La réaction de Balz-Schiemann.	6
Schéma 1.3. La fluoration électrophile et quelques réactifs commerciaux employés.....	7
Schéma 1.4. Exemples de la préparation de composés organofluorés via (a) l'union avec un partenaire fluoré, (b) un réarrangement structurel ou (c) une réaction impliquant une défluoration partielle.....	8
Schéma 1.5. Motifs carbonés présentant un lien C(sp ³)-F.	9
Schéma 1.6. Premier exemple de l'utilisation d'un fluorure de glycosyle comme donneur de glycosyle.....	11
Schéma 1.7. Réaction d'échange d'halogène du fluorure de cyclohexyle en présence d'un excès d'acide halogénohydrique.....	12
Schéma 1.8. Effet de la présence de HCl sur l'éthanolysé du fluorure de benzyle.....	12
Schéma 1.9. Réaction de Friedel-Crafts des fluorures benzyliques permise par les liaisons hydrogène.	13
Schéma 1.10. Substitution des fluorures benzyliques via un intermédiaire η^3 -benzyle.	13
Schéma 1.11. Couplage de Kumada-Corriu d'un fluorure d'alkyle.....	14
Schéma 1.12. Hydrodéfluoration d'un fluorure d'alkyle initiée par transfert électronique.	14
Schéma 1.13. Substitution nucléophile par des dialkylphosphures de lithium.	15
Schéma 1.14. Élimination de type E1 _{CB} des fluorures aliphatiques.	15
Schéma 1.15. Substitution nucléophile aromatique (S _N Ar) des fluoroarènes.	16
Schéma 1.16. Substitution nucléophile vinylique (S _N V) des fluoroalcènes.....	17
Schéma 1.17. Préparation d'un fluorure de tungstène(II).	17
Schéma 1.18. Réactions de couplage via la fonctionnalisation d'un lien C(sp ²)-F.....	18
Schéma 1.19. Couplage de Heck d'un <i>gem</i> -difluoroalcène.	19
Schéma 1.20. Génération <i>in situ</i> de 1-fluoropropynes et fonctionnalisation subséquente du lien C-F par le biais d'une substitution nucléophile.....	19
Schéma 1.21. Fermeture de cycle par iodoamination d'un fluorure allylique.	20
Schéma 1.22. Formation d'un π -allylpalladium(II) à partir d'un 3-fluoropropène.	21
Schéma 1.23. Substitution allylique catalysée au platine d'un 3-fluoropropène.....	21

Schéma 1.24. Dédoublage cinétique d'un 3-fluoropropène par trifluorométhylation énantiosélective.	22
Schéma 1.25. Substitution allylique de 3,3-difluoropropènes catalysée au palladium.	23
Schéma 1.26. Substitution allylique de 3,3-difluoropropènes avec des réactifs lithiés.....	24
Schéma 1.27. Substitution allylique d'un 3,3-difluoropropène activé par un groupement phénylesulfonyle.	24
Schéma 1.28. Substitution allylique d'alcools homoallyliques <i>gem</i> -difluorés à l'aide de réactifs basés sur l'aluminium.	25
Schéma 1.29. Stratégie générale pour la réduction et la fonctionnalisation d'esters α,β -insaturés γ,γ -difluorés.	26
Schéma 1.30. Déhydrofluoration et isomérisation d'un alcool homoallylique difluoré.	26
Schéma 1.31. Préparation d'un 1-fluoro-1,4-diène via une élimination β -F.....	27
Schéma 1.32. Réaction de S_N2' de l' α -(trifluorométhyl)styrène avec une hydrazine en route vers un 3-fluoropyrazole.....	27
Schéma 1.33. Préparation d'un cyclopentadiène à partir de l' α -(trifluorométhyl)styrène. ..	28
Schéma 1.34. Réaction d'un monofluorure propargylique dans une métathèse d'ényne.....	29
Schéma 1.35. Préparation de dérivés du furane par hydroalkoxylation intramoléculaire d'un alcool homopropargylique <i>gem</i> -difluoré.	29
Schéma 1.36. Hydroarylation d'un (trifluorométhyl)alcyne.	30
Schéma 1.37. Exemples généraux de couplages croisés catalysés au palladium.	31
Schéma 1.38. Préparation du 4-méthylbiphényle par couplage de Suzuki-Miyaura.....	32
Schéma 1.39. Activation des alcènes et des alcynes par les métaux π -acides.....	33
Schéma 1.40. La liaison hydrogène comme état intermédiaire du transfert d'un proton vers un accepteur.....	34
Schéma 1.41. Identification des sites donneurs de liaisons hydrogène de quelques catalyseurs employés en synthèse asymétrique.	36
Schéma 1.42. Représentation générique d'une réaction de Tsuji-Trost classique.	36
Schéma 1.43. Mécanisme simplifié de la réaction de Tsuji-Trost.....	37
Schéma 1.44. Complémentarité de la régiosélectivité des substitutions allyliques catalysées au palladium et à l'iridium.	38
Schéma 1.45. Mécanisme de la réaction de S_N2	38

Schéma 1.46. Mécanisme de la réaction de S _N 2' .	39
Schéma 1.47. Mécanisme général des substitutions électrophiles aromatiques.	40
Schéma 1.48. Premier exemple d'une réaction de Friedel-Crafts.	40
Schéma 1.49. Mécanisme de l'hydratation d'un alcyne par oxymercuration.	42
Schéma 1.50. Hydratation indirecte d'un alcyne par hydroboration/oxydation.	42
Schéma 1.51. Complémentarité de la régiosélectivité de réactions d'hydratation d'alcyne terminaux catalysées à l'or et au ruthénium.	44
Schéma 1.52. Hydratation d'un alcyne par le biais d'une réaction d'hydroalkoxylation.	44
Schéma 1.53. Préparation de monofluoroalcènes β-substitués au départ de fluorures allyliques.	46
Schéma 1.54. Arylation des monofluorures propargyliques.	47
Schéma 1.55. Addition de nucléophile oxygénés sur les <i>gem</i> -difluorures propargyliques par catalyse à l'or.	48
Schéma 2.1. Voies de synthèse des monofluoroalcènes.	51
Schéma 2.2. Contributions de notre laboratoire relatives à la synthèse de β-fluorostyrènes à partir d'alcènes <i>gem</i> -difluorés et application à la synthèse d'analogues du Tamoxifène.	52
Schéma 2.3. Complémentarité de la méthode reposant sur l'utilisation de sels de lithium et de celle catalysée au palladium pour la synthèse de β-aminomonofluoroalcènes.	53
Schéma 2.4. Identification d'une voie de synthèse potentielle des monofluoroalcènes β-substitués par analogie de la catalyse au palladium et au platine.	54
Schéma 2.5. Préparation des 3,3-difluoropropènes.	55
Schéma 2.6. Synthèse du Pt(PPh ₃) ₄ .	56
Schéma 2.7. Substitution allylique du 3,3-difluoropropènes 2.1 avec diverses amines.	60
Schéma 2.8. Meilleur résultat pour l'amination allylique avec la <i>N</i> -méthylaniline.	61
Schéma 2.9. Amination allylique d'une série de 3,3-difluoropropènes cycliques.	62
Schéma 2.10. Résumé des essais infructueux relatifs à l'amination allylique des 3,3-difluoropropènes acycliques.	63
Schéma 2.11. Mécanisme proposé pour l'amination allylique du 3,3-difluoropropène 2.4 et la formation des produits secondaires 2.33 et 2.34 via un intermédiaire π-allyle.	64
Schéma 2.12. Essais vers la substitution allylique avec des <i>O</i> -nucléophiles.	65
Schéma 2.13. Essais vers la substitution allylique avec des <i>C</i> -nucléophiles.	65

Schéma 2.14. Profil énergétique calculé de l'addition oxydante de complexes de nickel, de palladium et de platine dans le lien C-F des α -(trifluorométhyl)styrènes (B3LYP//M06). Données tirées de la référence 147.	68
Schéma 2.15. Étapes potentiellement problématiques de l'amination allylique des 3,3-difluoropropènes catalysée au nickel.	71
Schéma 2.16. Scénario hypothétique où l'introduction du nucléophile se ferait par l'intermédiaire d'une transmétallation.	71
Schéma 3.1. Premières observations de la substitution allylique sans métal.	91
Schéma 3.2. Préparation des 3-chloro-3-fluoropropènes cycliques.	93
Schéma 3.3. Conditions optimisées pour l'amination allylique de 3.4.	94
Schéma 3.4. Substitution nucléophile de 3.4 par les amines aliphatiques et aromatiques. ..	94
Schéma 3.5. Utilisation d'ammoniaque comme nucléophile pour la préparation d'un monofluoroalcène présentant une amine primaire.	95
Schéma 3.6. Utilisation du phtalimide comme nucléophile pour la préparation d'un monofluoroalcène présentant une amine primaire par la réaction de Gabriel.	96
Schéma 3.7. Préparation d'une amine primaire par réduction d'un azoture.	98
Schéma 3.8. Substitution nucléophile de 3.4 par les nucléophiles soufrés.	100
Schéma 3.9. Substitution nucléophile de 3.4 par un nucléophile bifonctionnel.	100
Schéma 3.10. Substitution nucléophile de 3.4 par les phénolates.	101
Schéma 3.11. Substitution nucléophile de 3.4 par les alcoolates et les carboxylates.	101
Schéma 3.12. Essais pour la préparation d'un énal β -fluoré par oxydation de Kornblum.	102
Schéma 3.13. Substitution nucléophile de 3.4 par les organolithiens.	103
Schéma 3.14. Substitution nucléophile de 3.4 par d'autres espèces organométalliques.	104
Schéma 3.15. Substitution nucléophile de 3.4 par les malonates.	105
Schéma 3.16. Substitution nucléophile de 3.4 par les énolates.	106
Schéma 3.17. Substitution nucléophile de 3.4 par les diarylphosphines.	108
Schéma 3.18. Utilisation du triéthylphosphite comme nucléophile pour la préparation d'un phosphonate fluoré par la réaction de Michaelis-Arbuzov.	108
Schéma 3.19. Réduction de 3.4 à l'aide d'une source d'hydrures nucléophiles.	109
Schéma 3.20. Réaction de Finkelstein de 3.4 avec l'iodure de sodium.	109
Schéma 3.21. Proposition relative à l'effet d'iodures ajoutés en quantité catalytique.	110

Schéma 3.22. Substitutions nucléophiles de 3.4 bénéficiant de la présence d'iodures.	111
Schéma 3.23. Substitution allylique d'autres 3-chloro-3-fluoropropènes cycliques.....	112
Schéma 3.24. Préparation des 3-chloro-3-fluoropropènes acycliques.	113
Schéma 3.25. Substitution nucléophile de 3.3 par le thiophénolate de sodium.	118
Schéma 3.26. Substitution nucléophile de 3.46 par différents nucléophiles.	118
Schéma 3.27. Transformations subséquentes des monofluoroalcènes 3.19 et 3.24.	119
Schéma 3.28. Transformations subséquentes des monofluoroalcènes 3.31 et 3.36.	120
Schéma 3.29. Tentative infructueuse d'impliquer le phosphonate 3.39 dans une réaction d'oléfinatation de Horner-Wadsworth-Emmons.	120
Schéma 4.1. Réaction tandem des 3-boryllallylsilanes pour la préparation d'alcools homoallyliques fluorés.	157
Schéma 4.2. Stratégie envisagée pour la préparation d'allylboronates γ -fluorés.	158
Schéma 4.3. Umpolung du B_2pin_2 pour lui donner un caractère nucléophile.	159
Schéma 4.4. Borylation sans métal d'alcools allyliques tertiaires avec le B_2pin_2	159
Schéma 4.5. Borylation de chlorures allyliques catalysée au palladium.....	160
Schéma 4.6. Borylation de chlorures allyliques catalysée au nickel.	160
Schéma 4.7. Borylation d'halogénures allyliques catalysée au fer.	161
Schéma 4.8. Borylation d'un carbonate allylique catalysée au cuivre.	161
Schéma 4.9. Borylméthylation d'halogénures allyliques.	162
Schéma 4.10. Stratégie pour la préparation de boronates homoallyliques fluorés.	163
Schéma 4.11. Mécanisme proposé pour la borylation allylique des 3-fluoro-3- halogéno-propènes catalysée au palladium.....	167
Schéma 4.12. Conditions régiosélectives pour le couplage de Suzuki-Miyaura d'allylboronates développées par Buchwald.	169
Schéma 4.13. Réaction inattendue de 4.2 dans des conditions d'allylboration.....	171
Schéma 4.14. Cours stéréochimique de l'étape d'allylboration.	171
Schéma 4.15. Projections de Newman des intermédiaires proposés pour le réarrangement semipinacolique de 4.14.	172
Schéma 4.16. Séquence de borylation allylique et d'allylboration de 4.1.	173
Schéma 5.1. Exemples de transformations des alcynes.....	181
Schéma 5.2. Structure générale des (1-alkylprop-2-ynyl)arènes.....	182

Schéma 5.3. Quelques inhibiteurs de la dihydrofolate réductase appartenant à la famille des (1-alkylprop-2-ynyl)arènes.	182
Schéma 5.4. Approches connues pour la préparation de (1-alkylprop-2-ynyl)arènes par substitution de substrats propargyliques.	183
Schéma 5.5. Deux problématiques des carbocations propargyliques : (a) le réarrangement de Meyer-Schuster et (b) l'équilibre avec le cation allénylium.	184
Schéma 5.6. Possible extension de la réaction de Friedel-Crafts permise par les liaisons hydrogène des fluorures benzyliques aux fluorures propargyliques.	185
Schéma 5.7. Préparation des fluorures propargyliques α -alkylés.	186
Schéma 5.8. Réaction de Friedel-Crafts de quelques fluorures propargyliques avec une variété de nucléophiles aromatiques.	189
Schéma 5.9. Séquence de réaction de Friedel-Crafts et de protodésilylation de 5.4.	190
Schéma 5.10. Synthèse et réactivité d'un fluorure propargylique primaire.	191
Schéma 5.11. Synthèse et réactivité d'un fluorure bispropargylique.	192
Schéma 5.12. Synthèse et réactivité d'un fluorure propargylique et benzylique.	192
Schéma 5.13. Mécanisme proposé pour la réaction de Friedel-Crafts des fluorures propargyliques permise par les liaisons hydrogène.	193
Schéma 5.14. Vérification de la réactivité d'un alcool propargylique dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts permise par les liaisons hydrogène.	194
Schéma 5.15. Synthèse d'un chlorure propargylique et vérification de sa réactivité dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts permise par les liaisons hydrogène.	195
Schéma 5.16. Synthèse d'un tosylate propargylique et vérification de sa réactivité dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts permise par les liaisons hydrogène.	196
Schéma 5.17. Arylation directe des alcools propargyliques à l'aide du XtalFluor-E.	197
Schéma 6.1. État de l'art relatif à la régiosélectivité de l'addition intermoléculaire de nucléophiles oxygénés sur des alcynes par catalyse à l'or.	221
Schéma 6.2. Effet anticipé de la présence du groupement difluorométhylène sur la régiosélectivité de l'hydratation catalysée à l'or des <i>gem</i> -difluorures propargyliques.	222
Schéma 6.3. Sélectivité de la déoxofluoration des composés 1,3-dicarbonylés.	223
Schéma 6.4. Préparation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques.	225

Schéma 6.5. Essais relatifs à l'hydratation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques en absence d'un catalyseur d'or.	228
Schéma 6.6. Système en deux étapes pour la préparation des 3,3-difluorocétones.	229
Schéma 6.7. Mécanisme proposé pour l'étape d'hydrométhoxylation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques catalysée à l'or.	230
Schéma 6.8. Réaction d'hydratation d'autres alcynes dans les mêmes conditions réactionnelles afin de valider l'importance des atomes de fluor.	231
Schéma 6.9. Profil énergétique calculé par DFT (BP86/def2-TZVP) de divers chemins réactionnels pour l'étape d'hydrométhoxylation.	234
Schéma 6.10. Étendue de la réaction d'hydratation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques.	236
Schéma 6.11. Hydratation d'un substrat présentant un alcyne terminal.	238
Schéma 6.12. Réarrangement du complexe π à un vinylidène d'or.	239
Schéma 6.13. Essais infructueux relatifs à la catalyse au fer et au cuivre pour l'hydratation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques.	239
Schéma 6.14. Proposition relative à la cyclisation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques par hydroalkoxylation intramoléculaire.	240
Schéma 6.15. Préparation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques porteurs d'un alcool.	241
Schéma 6.16. Cyclisation de 6.52 au 2,3-dihydrofurane <i>gem</i> -difluoré 6.56.	244
Schéma 6.17. Cyclisation de 6.51 au 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrane 6.57.	244
Schéma 6.18. Essai relatif à une séquence de cyclisation et d'hydrogénation de 6.50.	246
Schéma 6.19. Essais relatifs à une séquence de cyclisation de 6.50 suivie d'une transformation du motif 3,3-difluoropropène.	247
Schéma 6.20. Mode de décomposition de 6.53 par éjection d'un fluorure et tentative de trapper le carbocation résultant dans une réaction de Friedel-Crafts.	248
Schéma 6.21. Préparation de furo[2,3- <i>b</i>]pyran-2-ones et tentative d'adapter la méthode à la préparation de l'analogue <i>gem</i> -difluoré 6.66.	249
Schéma 7.1. Substitution allylique asymétrique des 3,3-difluoropropènes.	312
Schéma 7.2. Réactivité des α,α -difluorocétones β,γ -insaturées avec les organolithiens.	312
Schéma 7.3. Substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes énatioenrichis.	313
Schéma 7.4. Homologation des β -borylmonofluoroalcènes par réaction de Matteson.	314
Schéma 7.5. Réactions des fluorures benzyliques permises par les liaisons hydrogène.	315

Schéma 7.6. Potentielle formylation des éthers d'énol <i>gem</i> -difluorés cycliques dans les conditions de Vilsmeier-Haack.	316
Schéma 7.7. Possibles extensions de la catalyse à l'or pour l'hydrofonctionnalisation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques et des (trifluorométhyl)alcynes.	317

Liste des tableaux

Tableau 1.1. Comparaison des constantes de Hammett et de Taft de quelques groupements fonctionnels fluorés et non fluorés.	3
Tableau 2.1. Optimisation de l'amination allylique catalysée au platine.	57
Tableau 2.2. Effet d'additifs sur l'amination allylique catalysée au platine.	58
Tableau 2.3. Optimisation de l'amination allylique catalysée au nickel.	69
Tableau 3.1. Optimisation de la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes par les azotures.	97
Tableau 3.2. Optimisation de la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes par les thiols aromatiques.	99
Tableau 3.3. Optimisation de la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes par les cyanures.	107
Tableau 3.4. Validation de l'effet des iodures sur la vitesse de la substitution allylique. ...	110
Tableau 3.5. Comparaison des solvants pour l'amination allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes acycliques.	114
Tableau 3.6. Optimisation des conditions sélectives pour la formation de l'isomère <i>Z</i>	115
Tableau 3.7. Optimisation des conditions sélectives pour la formation de l'isomère <i>E</i>	116
Tableau 4.1. Essais pour la borylation sans métal du 3-chloro-3-fluoropropène 4.1.	163
Tableau 4.2. Borylation de 3-fluoro-3-halogénopropènes catalysée au cuivre.	164
Tableau 4.3. Borylation de 3-chloro-3-fluoropropènes catalysée au palladium.	165
Tableau 4.4. Borylation de 3,3-difluoropropènes catalysée au palladium.	166
Tableau 4.5. Borylméthylation de 3-chloro-3-fluoropropènes catalysée au cuivre.	168
Tableau 4.6. Couplage de Suzuki-Miyaura du β -borylmonofluoroalcène 4.2.	170
Tableau 5.1. Optimisation de la réaction de Friedel-Crafts permise par les liaisons hydrogène du fluorure propargylique 5.1 avec le toluène.	188
Tableau 6.1. Optimisation de l'hydratation des <i>gem</i> -difluorures propargyliques.	227
Tableau 6.2. Premiers essais relatifs à l'hydroalkoxylation intramoléculaire de 6.50.	242
Tableau 6.3. Optimisation de la cyclisation de 6.50 au 2,3-dihydrofurane 6.53.	243
Tableau 6.4. Optimisation de la cyclisation de 6.50 au fluorofurane 6.55.	245

Liste des abréviations

Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
APPI	<i>atmospheric pressure photoionisation</i> ; photo-ionisation à pression atmosphérique
aq.	aqueux
Ar	aryle
atm	atmosphère
ATR	<i>attenuated total reflectance</i> ; réflectance totale atténuée
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bn	benzyle
BrettPhos	2-(dicyclohexylphosphino)-3,6-diméthoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
cat.	catalytique
Cbz	carboxybenzyle
cod	cycloocta-1,5-diène
Conc.	concentration du substrat
Conv.	conversion
Cp	cyclopentadiényle
Cy	cyclohexyle
CyJohnPhos	2-(di- <i>t</i> -butylphosphino)biphényle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dan	1,8-diaminonaphtalène
DAST	<i>N,N</i> -diéthyl-1,1,1-trifluoro- λ^4 -sulfanamine
dba	dibenzylidèneacétone
DCE	1,2-dichloroéthane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DeoxoFluor	<i>N,N</i> -bis(2-méthoxyéthyl)-1,1,1-trifluoro- λ^4 -sulfanamine
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DFT	<i>density functional theory</i> ; théorie de la fonctionnelle de densité
DLH	donneur de liaisons hydrogène
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU	1,3-diméthyltétrahydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPEPhos	éther de bis(2-diphénylphosphino)phényle
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
DRX	diffraction des rayons X
E ⁺	électrophile
<i>ee</i>	excès énantiomérique
équiv.	équivalent
ESI	<i>electrospray ionisation</i> ; ionisation par électronébuliseur
Et	éthyle
ET _{X→Y}	état de transition du passage de X vers Y
E1 _{CB}	élimination unimoléculaire via une base conjuguée
G	énergie libre de Gibbs
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
HMDS	hexaméthylsilazane
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> ; orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i> ; spectrométrie de masse à haute résolution
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
IMes	1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène

IR	infrarouge
JohnPhos	2-(di- <i>t</i> -butylphosphino)biphényle
L	ligand
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i> ; orbitale moléculaire vacante de plus basse énergie
M	métal
Me	méthyle
Me-DAST	<i>N,N</i> -diméthyl-1,1,1-trifluoro- λ^4 -sulfanamine
mp	<i>melting point</i> ; point de fusion
MS	<i>molecular sieve</i> ; tamis moléculaire
Naph	naphtyle
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
nep	néopentylglycolate
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> ; résonance magnétique nucléaire
Nu	nucléophile
PCC	chlorochromate de pyridinium
Ph	phényle
Pht	phtaloyl
pin	pinacolato
pK _a	logarithme de la constante d'acidité
PMP	<i>p</i> -méthoxyphényle
ppm	partie par million
PPTS	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Pr	propyle
Prop.-F	proportion parmi la totalité des espèces fluorées
py	pyridine
Rend.	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire

Selectfluor	1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tétrafluoroborate)
S _N Ar	substitution nucléophile aromatique
S _N V	substitution nucléophile vinylique
S _N 1	substitution nucléophile unimoléculaire
S _N 2	substitution nucléophile bimoléculaire
S _N 2'	substitution nucléophile bimoléculaire avec réarrangement allylique
sol.	solution
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAI	iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAN ₃	azoture de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAT	difluorotriphénylsilicate de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TEAC	chlorure de tétraéthylammonium
Temp.	température
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyranyle
Tf	triflyle; trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
TM	tamis moléculaire
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle; <i>p</i> -toluènesulfonyle
Xantphos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle
XtalFluor-E	tétrafluoroborate de (diéthylamino)difluorosulfonium
XtalFluor-M	tétrafluoroborate de difluoro(morpholino)sulfonium
α	aptitude comme donneur de liaisons hydrogène
μw	micro-ondes

*À ceux qui m'ont toujours soutenu, même dans les moments de doute.
Famille, amis... Merci!*

Le succès c'est d'être capable d'aller d'échec en échec sans perdre son enthousiasme.

- Winston Churchill

Plus je m'améliore, plus je réalise combien je peux encore m'améliorer.

- Martina Navratilova

Nous sommes notre plus grande surprise.

- Paulo Coelho

Remerciements

Pour certaines personnes, la confiance en soi est innée – ça ne m’inclut pas. Ce sont tous ceux qui ont croisé mon chemin au fil des années qui ont su m’aider à la forger et m’ont mené là où j’en suis aujourd’hui. Je veux ici remercier ces gens, que ce soit pour leur support, leurs bons mots, leur présence, leur ouverture d’esprit, leur temps, leur sourire, leur folie : tout ce qui m’a permis d’avancer. Dans les réussites comme dans les échecs, vous avez été là.

Débuter les études graduées n’est pas nécessairement un choix facile. On peut souvent se sentir perdus, inquiets, loin de la réalité, à la traîne de nos amis déjà sur le marché du travail... mais les études graduées, c’est un investissement sur soi. C’est avec une certaine vision de l’avenir que nous embarquons dans ce grand projet, dans une volonté d’accomplissement personnel.

La première personne à m’avoir donné une chance dans le monde de la recherche, c’est Jean-François Paquin. On ne le savait pas encore, mais tu allais devenir trois ans plus tard mon directeur de thèse. De tous, tu es celui qui a le plus su me faire grandir. C’est toi qui m’as donné la vraie piqure de la recherche en m’embauchant comme stagiaire à l’été 2011. C’est toi qui m’as poussé à me trouver un deuxième stage dans une autre province – jamais je n’aurais eu le cran de faire ça seul – et ça aura été une expérience fantastique. C’est toi qui as commencé à me parler de faire la maîtrise dans ton groupe alors que je n’étais encore qu’en deuxième année de baccalauréat. Tu ne t’en rends peut-être pas compte, mais c’est là quelque chose qui marque. Sentir qu’on a la confiance de quelqu’un de bien supérieur à soi, que l’on voit comme un modèle, c’est indescriptible. Plus tard, c’est toi qui m’auras fait confiance au laboratoire pour mener à bien mes multiples projets, qui m’auras donné davantage de lest avec le temps, qui auras écouté mes idées. C’est toi aussi qui m’as envoyé dans différents congrès pour m’y faire connaître et qui m’a donné beaucoup de place dans le processus de rédaction d’articles pour que j’affine ma plume. À regarder tout ça, j’ose croire que depuis le début tu as vu un certain potentiel en moi et que je ne t’ai pas déçu. Chose certaine, le chercheur que je suis aujourd’hui t’est décidément redevable.

Quand j'ai intégré le groupe à l'époque, j'ai eu la chance de travailler comme stagiaire sous la tutelle de Marie-France Pouliot. À vingt ans, tu te cherches encore, mais c'est vraiment elle qui m'a fait sentir pour la première fois que j'étais bel et bien à ma place. J'ai immensément appris auprès d'elle et c'est de sa rigueur, de sa volonté, de sa patience et de sa bonne humeur que je m'inspire maintenant au quotidien. Depuis ce stage et tout au long de mes études graduées, j'aurai eu d'autres modèles au sein de groupe. Le plus marquant aura sans doute été Pier Alexandre Champagne. Sa passion pour la science et sa curiosité ont toujours été un exemple que je m'efforce de calquer.

Ce serait bien trop long de les remercier un à un, mais je peux clairement remercier le groupe de recherche en entier. Avec les années, j'en ai vu passer, du monde ! Ça aura toujours été un milieu de travail stimulant, où la rigueur et la folie se côtoient au quotidien. La bonne entente des membres du groupe et la bonne atmosphère qui règne au laboratoire m'auront amené à venir travailler avec le sourire chaque jour. Notre groupe en est un qui préconise le travail bien fait, sans esprit de compétition entre ses membres, plutôt que de miser sur la pression et le surmenage. Ce sont des valeurs que j'aimerais mettre de l'avant si l'avenir me réserve un poste à la tête d'un laboratoire.

Mon passage au laboratoire aura également été marqué par plusieurs étudiants stagiaires, avec lesquels j'aurai toujours eu un immense plaisir à travailler. Tour à tour, vous avez démontré combien vous êtes des jeunes allumés et passionnés – je me suis vu un peu en vous, alors que j'étais encore plein d'incertitudes, mais prêt à tout donner. Je n'y ai pas nécessairement joué un grand rôle, mais c'est immensément gratifiant de vous voir progresser avec les années. Laurence : ma première stagiaire, à mon tout premier jour des études graduées, celle qui est devenue l'une de mes meilleures amies par la suite – rien de moins ! La chimie organique, c'était un monstre pour toi, mais tu as malgré tout souhaité t'y attaquer. Ta détermination était tellement belle à voir. J'en avais eu un avant-goût au cours du baccalauréat, mais c'est vraiment à force de te côtoyer tous les jours que j'ai compris à quel point je retire une satisfaction de la relation d'apprentissage, à quel point ça me fait sentir plein, entier et vivant. Myriam : une étudiante d'apparence frivole, mais qui s'avère en fait sérieuse, acharnée et attachante. J'avais peur de travailler avec toi, au début :

j'ai toujours été quelqu'un de réservé à la base alors que toi tu dégageais tellement le contraire. C'était déstabilisant ! J'aurai cependant adoré l'expérience et je peux dire que je me considère choyé de t'avoir eu comme collègue depuis toutes ces années. À mon sens, tu es vraiment celle qui aura su unir le groupe. Mélissa : bon, ici je commençais à voir une tendance, soit que Jean-François faisait exprès de m'associer à des stagiaires très... dynamiques, à défaut d'avoir un meilleur mot. Et ne pouvais pas lui en vouloir, hein ! Tu auras été une stagiaire formidable, fonceuse et qui n'a pas eu peur de s'aventurer dans l'inconnu avec moi. Les résultats n'étaient pas au rendez-vous, mais tu as toujours montré une motivation, une volonté et un positivisme remarquables. Fonce et crois en toi, tu es bien meilleure que tu n'oses le croire. Meggan : jusqu'ici on parle d'un sans-faute. Toi aussi tu auras été une stagiaire exceptionnelle. Brillante, motivée, pleine d'énergie, ça a été un réel plaisir de travailler avec toi. Je sais que ton objectif est de décrocher un poste comme enseignante au CÉGEP et je te souhaite la meilleure des chances. Tes étudiants seraient choyés et je suis persuadé que tu saurais leur transmettre ton amour de la chimie. Tatsuru : timide, effacé (ça faisait drôlement changement !), mais tellement travaillant, je te félicite pour ta rapidité d'adaptation. Arriver dans un nouveau pays, s'y intégrer et se mettre rapidement au boulot, ce n'est pas de tout repos, mais tu y es parvenu. Merci pour tout ! Olivier : tu es arrivé sur un projet déjà bien entamé, mais tu as donné tout ce que tu pouvais pour te l'approprier et y faire une contribution significative. Tu n'es peut-être pas le plus rapide au laboratoire, mais tu es terriblement vif d'esprit : tu comprends tout, si rapidement. Et de toute façon, mieux vaut du travail bien fait que du travail bâclé, non ? J'ai hâte de voir ce qui t'attend pour l'avenir, mais quiconque t'aura comme employé sera choyé. Enfin, Camille : la toute dernière à avoir travaillé avec moi. Il me semble aujourd'hui voir une jeune femme déjà plus épanouie qu'à son arrivée, qui a confiance en elle et qui fait tranquillement sa place. Continue comme ça, l'avenir est devant toi.

La vie d'un étudiant gradué ne se limite pas au laboratoire, loin de là. Je tiens à remercier les amis qui m'ont épaulé depuis le début, depuis que vous, vous avez quitté les bancs d'école. Sans nécessairement tout comprendre de ce que je fais au quotidien, merci de m'avoir toujours encouragé à pousser plus loin, voir les possibilités. Les moments de doute, c'est vous qui m'avez permis de passer au travers.

Mon dernier mot va à ceux qui sont là depuis les tout débuts, qui m'ont vu grandir et qui m'ont toujours offert leur support inconditionnel : ma famille. Mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines... mais spécialement mes parents. Je semblais suffisamment altruiste et j'avais des bonnes notes à l'école. Pourquoi ne pas aller en pharmacie, en médecine ? On l'a entendue cette question-là ! Vous, vous ne m'avez pas remis en question. La chimie, c'est drôlement moins prestigieux, mais vous avez compris là où ma passion résidait et vous m'avez laissé emprunter cette voie. Vous m'y avez même encouragé ! Pas de pression, pas d'attentes. Tout ce que je ressens aujourd'hui de votre part, c'est de la fierté. Je ne peux pas vous témoigner suffisamment d'appréciation pour ça, alors je devrai me contenter d'un seul mot : merci.

Chapitre 1 :

Introduction

1.1 Les composés organofluorés

1.1.1 Le fluor

Le fluor est un atome qui se démarque bien des autres au vu de ses caractéristiques intrinsèques qui donnent bien souvent dans les extrêmes. Déjà, pour la majorité des gens familiers avec le tableau périodique des éléments, le fluor est connu comme étant l'atome le plus électronégatif avec une valeur de 3,98 sur l'échelle de Pauling.¹ Le fluor peut également être qualifié de petit atome sachant que son rayon de Van der Waals (147 pm) n'excède que de 23 % celui de l'hydrogène (120 pm).¹ La conséquence directe de cette petite taille et de cette grande électronégativité est une très faible polarisabilité de l'atome de fluor (0,557 Å³, comparativement à 0,667 Å³ pour l'hydrogène et 4,7 Å³ pour l'iode).

À l'état naturel, le fluor est considéré comme étant monoisotopique dans la mesure où le ¹⁹F est son seul isotope stable.¹ Le ¹⁸F, d'origine anthropique, trouve quant à lui des applications dans le domaine médical, particulièrement dans la tomographie par émission de positrons.² D'un point de vue spectroscopique, le ¹⁹F est un noyau au spin nucléaire non nul (I = 1/2) et celui-ci est donc actif en spectroscopie de résonance magnétique nucléaire. D'ailleurs, le ¹⁹F bénéficie d'une sensibilité relative de 83 % par rapport au proton (¹H) en vertu de son grand rapport gyromagnétique et de son abondance naturelle de 100 %, en plus de couvrir une large étendue spectrale.³

Dans l'environnement, le fluor est uniquement retrouvé sous la forme de fluorure, et non sous sa forme diatomique. Au niveau de la croûte terrestre, où il est retrouvé à hauteur de

¹ Kirsch, P. Introduction. In *Modern Fluoroorganic Chemistry*, 2^e éd.; Wiley-VCH: Weinheim, Allemagne, 2013, p. 1-24.

² (a) Ametamey, S. M.; Honer, M.; Schubiger, P. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501; (b) Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719.

³ Dolbier, W. R., Jr. General Introduction. In *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, 2^e éd.; Wiley: Hoboken, NJ, 2016, p. 1-8.

0,027 % massique, ses principaux minéraux sont la fluorine (CaF_2) et la cryolite (Na_3AlF_6). Cependant, vu le très faible produit de solubilité de son minéral principal ($1,7 \times 10^{-10}$ à 298 K pour le CaF_2), la concentration en fluorures dans les océans n'est que d'environ 1,4 ppm.¹ D'un point de vue historique, le fluor diatomique a quant à lui été synthétisé pour la première fois par Henri Moissan via l'électrolyse d'un mélange de KF et de HF.⁴ Cette découverte, ainsi que la mise au point du four à arc électrique, lui ont valu le Prix Nobel de chimie en 1906.

1.1.2 Le lien C-F

Le fluor conserve toute sa singularité lorsqu'il est lié à un atome de carbone. Il s'avère notamment que le lien C-F est le lien simple le plus fort que le carbone puisse faire avec n'importe quel autre élément. À titre d'exemple, dans la série $\text{CH}_3\text{-X}$, l'énergie du lien C-X est de 113 kcal/mol pour $X = \text{F}$, alors qu'elle est de 105 kcal/mol pour $X = \text{H}$ et en deçà de 84 kcal/mol pour les autres halogènes.⁵ Le lien C-F est un lien fortement polarisé (1,4 D) et peu polarisable, mais la proximité des deux atomes et leur grande différence d'électronégativité est responsable d'une contribution ionique significative au lien C-F, ce qui explique sa grande stabilité.¹ D'ailleurs, l'augmentation du nombre d'atomes de fluor attachés à un même carbone entraîne une stabilisation supplémentaire de chacun des liens C-F, ce qui est notamment observable via la réduction de la longueur du lien C-F dans la série des polyfluorométhanés en fonction du nombre croissant d'atomes de fluor (C-F : CH_3F (140 pm) > CH_2F_2 (137 pm) > CHF_3 (135 pm) > CF_4 (133 pm)).⁶ Ceci est attribuable à une augmentation progressive de l'attraction électrostatique entre les fluors chargés négativement (δ^-) et le carbone de plus en plus pauvre en électrons (δ^+).⁷

Sans grande surprise, la forte électronégativité du fluor en fait un groupement électroattracteur dans les composés organiques, d'où son potentiel d'affecter les propriétés des groupements fonctionnels avoisinants.¹ Ceci a notamment été démontré en comparant

⁴ Tressaud, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6792.

⁵ Uneyama, K. *Fundamentals in Organic Fluorine Chemistry*. In *Organofluorine Chemistry*; Blackwell Publishing Ltd.: Oxford, Grande-Bretagne, 2006, p. 1-100.

⁶ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.

⁷ Lemal, D. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1.

le pK_a de l'acide acétique (4,76) à celui des analogues mono-, di- et trifluorés (2,59, 1,3 et 0,50, respectivement). Le fluor stabilise ici la base conjuguée par effet inductif, ce qui provoque un accroissement du caractère acide de plus en plus marqué en fonction du nombre d'atomes de fluor. Ceci est bien en accord avec les constantes de Hammett (σ) et de Taft (σ^*), lesquelles attribuent un caractère électroattracteur par effet inductif croissant aux fonctions CH_2F , CHF_2 et CF_3 , qui reste toutefois inférieur à celui d'un groupement nitro ($-NO_2$) ou pentafluorosulfanyle ($-SF_5$), par exemple.⁵

Tableau 1.1. Comparaison des constantes de Hammett et de Taft de quelques groupements fonctionnels fluorés et non fluorés.

Substituant	σ_I	σ^*	Substituant	σ_I	σ^*
CH_3	0,01	0	OCH_3	0,29	-
CH_2F	0,15	1,10	SF_5	0,47	-
CHF_2	0,29	2,05	CN	0,51	-
CF_3	0,38	2,61	NO_2	0,65	-

1.1.3 Applications des composés organofluorés

De prime abord, vu la relative abondance des fluorures dans l'environnement, il peut sembler surprenant que seuls 18 composés organiques fluorés naturels aient été identifiés à ce jour.⁸ Ceci s'expliquerait cependant par la très faible abondance des fluorures dans les milieux marins jumelée à leur grande énergie de solvation, laquelle les rend très peu nucléophiles. De plus, les fluorinases, des enzymes spécialisées dans la formation de liens C-F, s'avèrent très rares.⁹ Parallèlement, les systèmes biologiques sont tout aussi inaptes à bien métaboliser les liens C-F – c'est d'ailleurs une propriété des composés organofluorés qui est responsable de leur présence croissante dans le développement pharmaceutique. En effet, plus de 20% des médicaments présentement sur le marché comptent au moins un atome de fluor dans leur structure,¹⁰ dont certains des meilleurs vendeurs, comme le

⁸ Deng, H.; O'Hagan, D.; Schaffrath, C. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 773.

⁹ (a) Chan, K. K. J.; O'Hagan, D. *Methods Enzymol.* **2012**, 516, 219; (b) O'Hagan, D.; Deng, H. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 634.

¹⁰ (a) Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2006**, 84, 15; (b) Prakash, G. K. S.; Wang, F. *Chim. Oggi-Chem. Today* **2012**, 30, 30.

Lipitor, utilisé en première ligne dans le traitement de l'hypercholestérolémie (**Figure 1.1**). Cette prévalence du fluor s'explique par l'ensemble des propriétés qu'il peut apporter aux molécules organiques. Hormis une potentielle amélioration de la stabilité métabolique induite par un atome de fluor judicieusement placé, on peut également citer des effets conformationnels, des interactions électrostatiques supplémentaires, ou encore des impacts sur la lipophilie, la solubilité et le pK_a des groupements fonctionnels voisins. Par ailleurs, le secteur agrochimique¹¹ et les sciences des matériaux¹² bénéficient également d'avancées faites dans le domaine de la chimie des composés organofluorés.

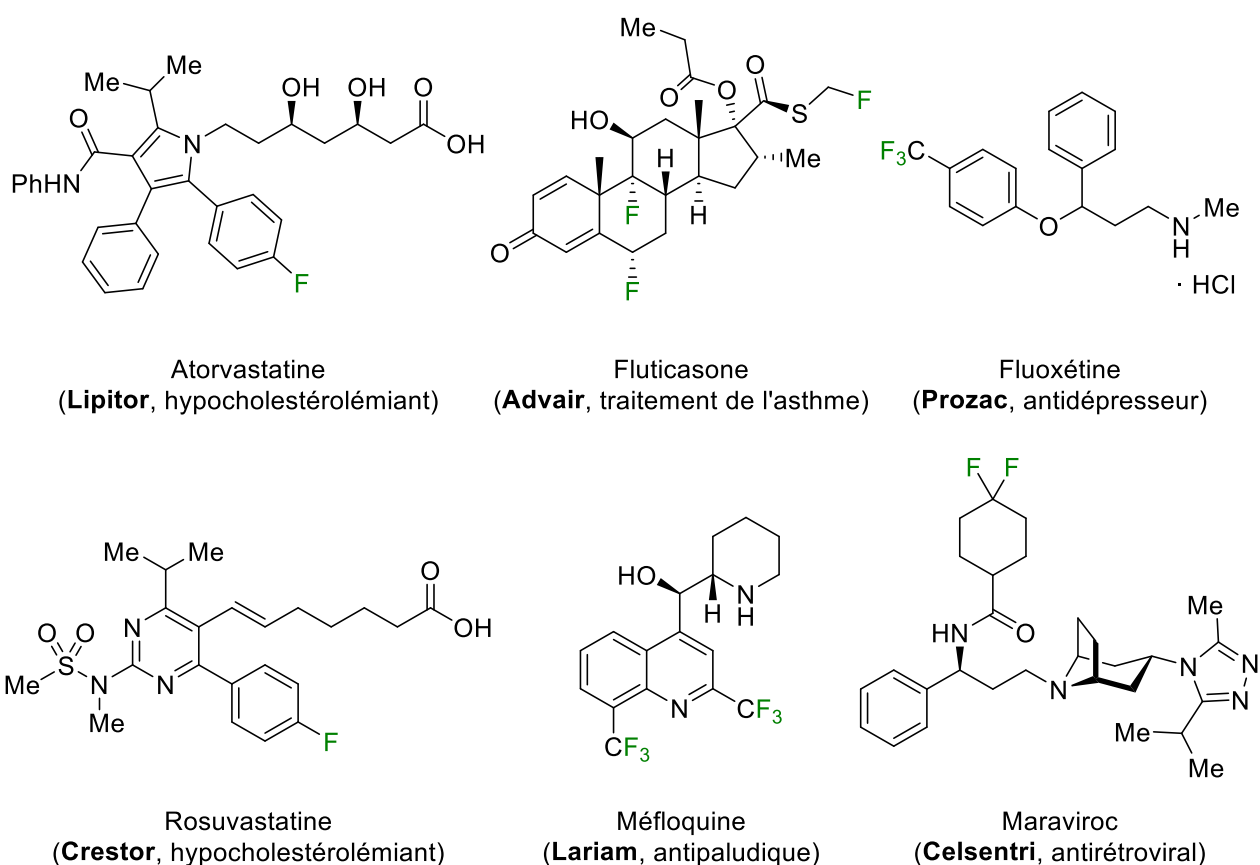


Figure 1.1. Exemples de médicaments de la famille des composés organofluorés.

¹¹ (a) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570; (b) Jeschke, P. *Pest Manage. Sci.* **2010**, *66*, 10; (c) Jeschke, P. The Unique Role of Halogen Substituents in the Design of Modern Crop Protection Compounds. In *Modern Methods in Crop Protection Research*; Jeschke, P., Kraemer, W., Schirmer, U., Witschel, M., éd.; Wiley-VCH: Weinheim, Allemagne, 2012, p. 73–128; (d) Fujiwara, T.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 16.

¹² (a) Berger, R.; Resnati, G.; Metrangolo, P.; Weber, E.; Hulliger, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3496; (b) Vincent, J.-M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11382.

1.2 État de l'art

1.2.1 Défis de la chimie des composés organofluorés

1.2.1.1 Création d'un lien C-F

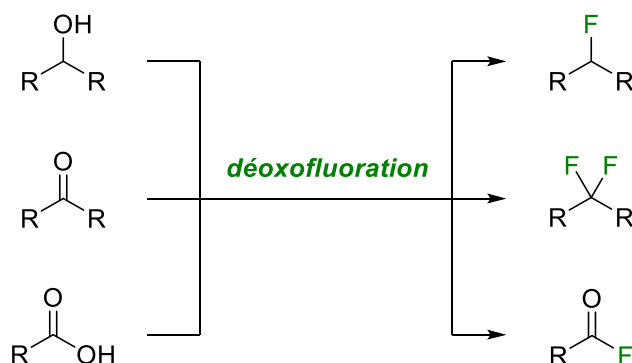
Comme la nature n'est pas une source appréciable de composés organofluorés pouvant servir de bloc de synthèse, le premier défi consiste en l'introduction d'un atome de fluor dans les composés organiques, soit la création d'un lien C-F. Deux approches principales existent à cet effet : la fluoration nucléophile et la fluoration électrophile.¹³

On entend par fluoration nucléophile toute méthode de synthèse qui introduit le fluor par le biais d'une source d'ions fluorure. À cet effet, l'acide fluorhydrique (HF) peut être employé et en constitue la source la plus propre, mais sa manipulation comprend de sévères risques pour l'utilisateur et les verres de silicates ne sont pas compatibles avec ce réactif. Pour cette raison, des réactifs moins corrosifs comme la $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, le réactif d'Olah (pyridine·HF), ou plus récemment le DMPU·HF¹⁴ ont été développés et ont trouvé des applications dans un contexte de fluoration nucléophile. Hormis la simple addition de HF sur un alcène ou un alcyne, une transformation puissante pour l'introduction d'atomes de fluor est la réaction de déoxofluoruration. Celle-ci convertit des fonctions chimiques basées sur l'oxygène en leur analogue fluoré (**Schéma 1.1**). Une variété de réactifs peut être employé dans cette transformation, dont des composés de la famille des *N,N*-dialkyl-1,1,1-trifluoro- λ^4 -sulfanamines (DAST, Me-DAST, DeoxoFluor, etc.) et leurs analogues cristallins (XtalFluor-E, XtalFluor-M). Parmi les autres transformations possibles, on peut également citer les substitutions nucléophiles à l'aide de sels de fluorure organiques (p. ex., TBAF) ou inorganiques (p. ex., KF, CsF et AgF), lesquelles nécessitent toutefois l'introduction préalable d'un groupement partant. D'autre part, concernant l'introduction d'un atome de fluor en position aromatique, une approche classique est la décomposition thermique de

¹³ Pour quelques revues récentes sur la fluoration des composés organiques, voir : (a) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1; (b) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, *473*, 470; (c) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214; (d) Campbell, M. G.; Ritter, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612; (e) Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826; (f) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073.

¹⁴ Okoromoba, O. E.; Han, J. B.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14381.

tétrafluoroborates d'aryldiazonium, communément appelée réaction de Balz-Schiemann (Schéma 1.2).^{13d}



Réactifs couramment utilisés

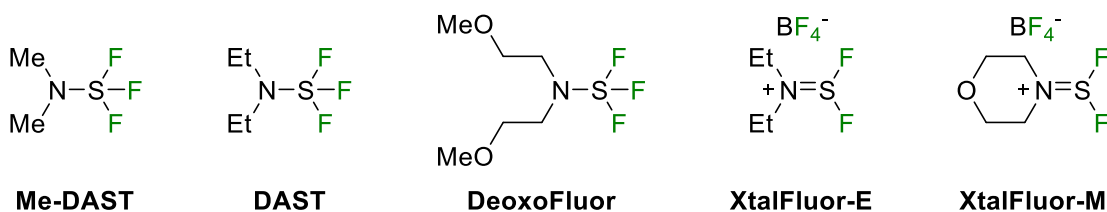


Schéma 1.1. La réaction de déoxofluoration et quelques réactifs commerciaux employés.

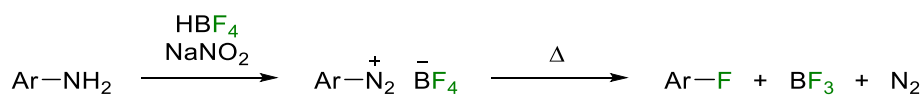


Schéma 1.2. La réaction de Balz-Schiemann.

Autrement, pour ce qui est de la fluoration électrophile, il est important de souligner que le cation F^+ n'existe pas et qu'il n'est donc pas réellement impliqué dans les processus réactionnels. D'un point de vue mécanistique, l'atome de fluor est plutôt introduit via une réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$ ou par transfert monoélectronique. Cette chimie repose surtout sur l'utilisation de réactifs présentant des liaisons N-F^{15} où la composante azotée peut être vue comme jouant le rôle d'un bon groupement partant attaché à l'atome de fluor (Schéma 1.3). Le Selectfluor, les sels de *N*-fluoropyridinium (NFPy) et le NFSI sont des composés

¹⁵ Xue, X.-S.; Wang, Y.; Li, M.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4280.

commerciaux fréquemment employés à cet effet et des analogues permettant une introduction énantiosélective de l'atome de fluor ont également été mis au point.

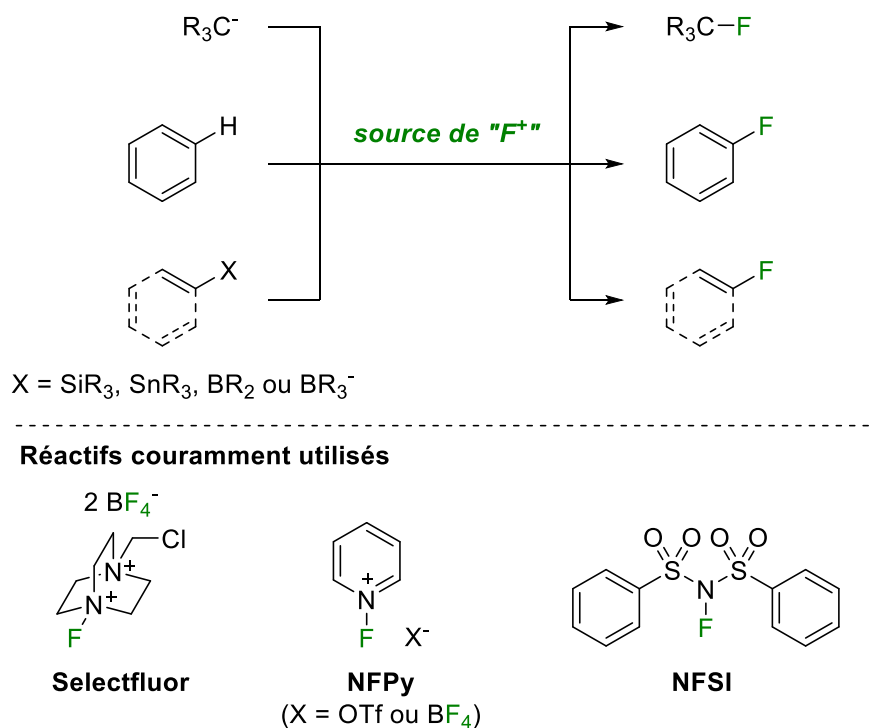


Schéma 1.3. La fluoration électrophile et quelques réactifs commerciaux employés.

1.2.1.2 Élaboration de composés préalablement fluorés

Une autre approche pour la préparation de molécules fluorées est de procéder à des transformations chimiques d'un synthon préalablement fluoré. D'office, il y a l'option triviale d'utiliser un composé fluoré et de faire des modifications sur des groupements fonctionnels de sorte que l'atome de fluor n'agit que comme pur spectateur. On peut également concevoir trois autres types de transformations, mais où le fluor sera cette fois-ci impliqué dans les fonctions chimiques qui interviennent dans la réaction. La préparation de fluoroalcènes peut servir de bon exemple pour illustrer ce propos.¹⁶ Dans un premier cas, on peut imaginer l'union d'un partenaire fluoré et d'un partenaire non fluoré, par exemple dans le cas d'une réaction d'oléfination d'une cétone avec un sel de phosphonium fluoré

¹⁶ (a) Landelle, G.; Bergeron, M.; Turcotte-Savard, M.-O.; Paquin, J.-F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867; (b) Drouin, M.; Hamel, J.-D.; Paquin, J.-F. *Synthesis* **2018**, *50*, 881.

(Schéma 1.4a).¹⁷ Dans un second cas, on peut imaginer une réaction impliquant le réarrangement du squelette de la molécule, comme ça peut être le cas dans une réaction de Diels-Alder avec un diène fluoré (Schéma 1.4b).¹⁸ Enfin, on peut concevoir une transformation à partir d'un précurseur polyfluoré, mais où uniquement certains des atomes de fluor se voient remplacés par un nouveau groupement fonctionnel. L'alkylation des *gem*-difluoroalcènes pour fournir des monofluoroalcènes appartient à ce type de modification (Schéma 1.4c).¹⁹

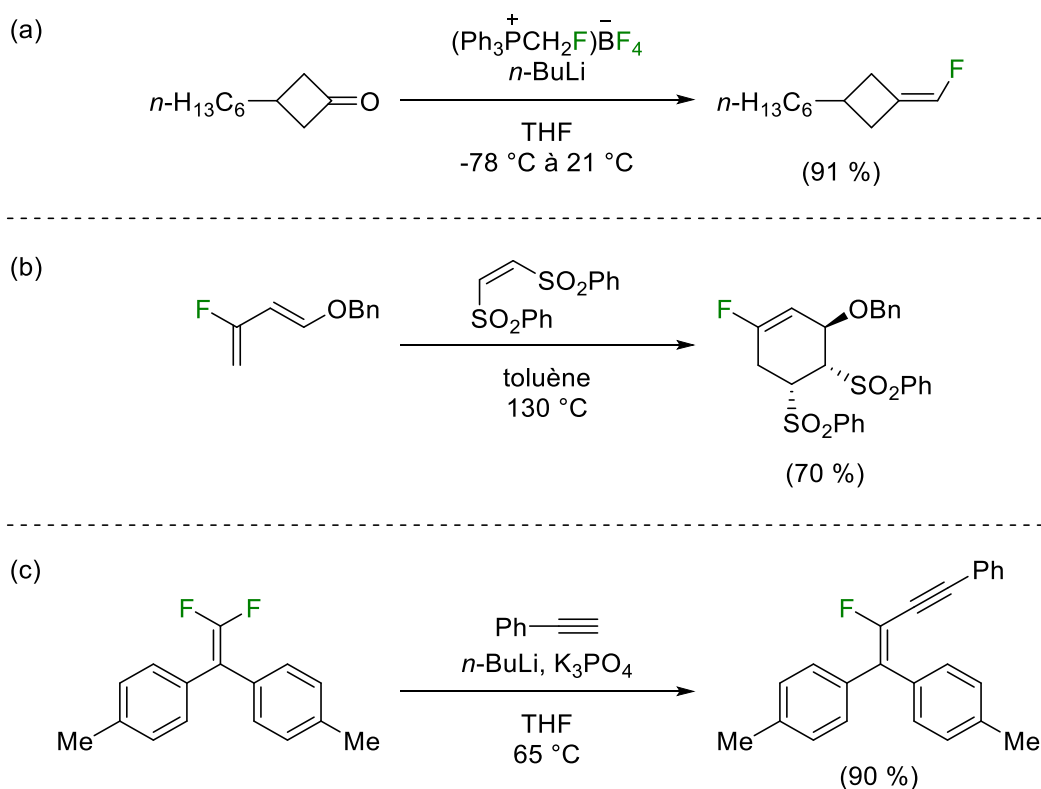


Schéma 1.4. Exemples de la préparation de composés organofluorés via (a) l'union avec un partenaire fluoré, (b) un réarrangement structural ou (c) une réaction impliquant une défluoration partielle.

1.2.1.3 Bris d'un lien C-F

¹⁷ Du, Z.; Haglund, M. J.; Pratt, L. A.; Erickson, K. L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8880.

¹⁸ Usuki, Y.; Wakamatsu, Y.; Yabu, M.; Iio, H. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 1270.

¹⁹ Jin, G.; Zhang, J.; Wu, W.; Cao, S. *J. Fluorine Chem.* **2014**, 168, 240.

Le lien C-F étant particulièrement fort, des conditions réactionnelles bien spécifiques sont souvent nécessaires pour en faire le bris. En fait, un pan entier de la recherche sur les composés organofluorés s'intéresse au clivage sélectif de ce lien. On y réfère typiquement comme étant celui de l'activation C-F,²⁰ sachant que le fluor a généralement besoin d'assistance pour être éliminé ou déplacé par un nucléophile, ceux-ci étant ses deux modes de réactivité principaux. Les modes d'activation ainsi que la relative aisance avec laquelle il est possible de briser les liens C-F dépendent fortement de l'hybridation du carbone auquel le fluor est attaché, mais aussi du nombre de fluors géminaux. La présente section ne se veut pas exhaustive, mais sert plutôt à dresser un portrait général des modes réactionnels communs pour l'activation C-F. Intéressons-nous d'abord aux composés pour lesquels l'atome de fluor est lié à un carbone d'hybridation sp^3 , les cas de figure les plus intéressants étant ceux où le fluor se retrouve en position aliphatique, allylique, benzylique ou propargylique (**Schéma 1.5**).

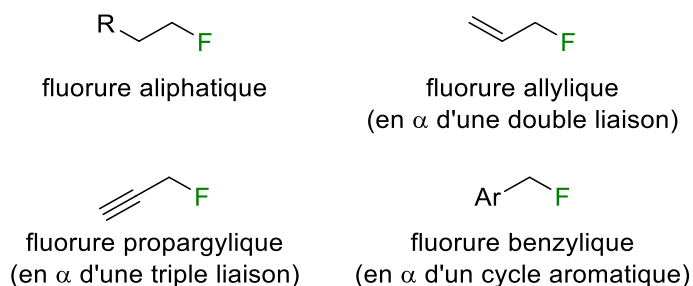


Schéma 1.5. Motifs carbonés présentant un lien C(sp^3)-F.

Tout d'abord, par analogie avec les réactions de substitution nucléophile des autres halogènes, on peut s'attendre à ce que la présence d'un système π directement adjacent au lien C-F contribue à en faciliter le bris.²¹ Notamment, il a été calculé que le conformère

²⁰ Pour quelques revues sur l'activation du lien C-F, voir : (a) Kiplinger, J. L.; Richmond, T. G.; Osterberg, C. E. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 373; (b) Torrens, H. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1957; (c) Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119; (d) Nova, A.; Mas-Ballesté, R.; Lledós, A. *Organometallics* **2012**, *31*, 1245; (e) Kuehnel, M. F.; Lentz, D.; Braun, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3328; (f) Stahl, T.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1578; (g) Ahrens, T.; Kohlmann, J.; Ahrens, M.; Braun, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 931; (h) Unzner, T. A.; Magauer, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 877; (i) Shen, Q.; Huang, Y.-G.; Liu, C.; Xiao, J.-C.; Chen, Q.-Y.; Guo, Y. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 14; (j) Yin, H.; Zabula, A. V.; Schelter, E. J. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 6313.

²¹ Robiette, R.; Trieu-Van, T.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 734.

majoritaire des fluorures benzyliques, soit celui où le lien C-F est orthogonal au cycle aromatique, présente une élongation de la liaison C-F consécutive à de la donation de densité électronique du système π vers l'orbitale antiliante du lien C-F ($\pi \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$) (**Figure 1.2**).²² Cette élongation va donc de pair avec une diminution de l'énergie de lien C-F. Par extension, on peut s'attendre à ce que les électrons π inhérents aux systèmes allyliques et propargyliques puissent avoir un effet similaire et contribuer à un affaiblissement du lien C-F.

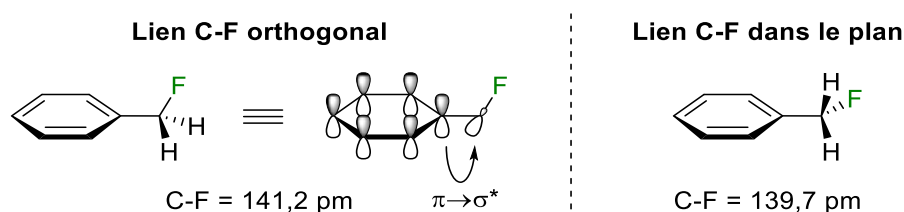


Figure 1.2. Élongation du lien C-F du fluorure de benzyle dans le conformère où celui-ci est orthogonal au plan du cycle aromatique.

Le mode d'activation le plus courant du lien $\text{C}(sp^3)\text{-F}$ est celui impliquant l'ajout d'un acide au mélange réactionnel.^{20c,23} Notamment, comme le fluor peut agir à titre de base de Lewis, son interaction avec un acide de Lewis peut participer à l'affaiblissement de lien C-F, voire en favoriser l'ionisation complète pour générer un carbocation. Des réactions de type $\text{S}_{\text{N}}2$ et $\text{S}_{\text{N}}1$ sont donc tout autant possibles, dépendamment de l'agent activant utilisé. L'acide de Lewis a également un grand rôle à jouer dans la stabilisation thermodynamique du fluorure éjecté, une contribution supplémentaire pour faciliter la rupture du lien C-F.

Des acides de Lewis communs basés sur le bore et l'aluminium ont entre autres été employés pour activer le lien C-F, tout comme l'ont été des cations silylium et des carbocations²⁴ générés *in situ*. L'une des applications synthétiques de l'activation du lien $\text{C}(sp^3)\text{-F}$ par les acides de Lewis est l'utilisation des fluorures de glycosyle en chimie des

²² Tozer, D. J. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 308, 160.

²³ Stahl, T.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1248.

²⁴ Ferraris, D.; Cox, C.; Anand, R.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4319.

sucres comme donneurs de glycosyle plus stables que ceux basés sur les autres halogènes.²⁵ Une multitude de conditions réactionnelles incluant des systèmes basés sur des dérivés de métaux de transitions ou de lanthanides ont été développées au cours des dernières années. Historiquement, le premier exemple rapporté est celui de Mukaiyama en 1981 où une combinaison de SnCl₂ et de AgClO₄ a été employée avec le fluorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyle dans la préparation de disaccharides (**Schéma 1.6**).²⁶

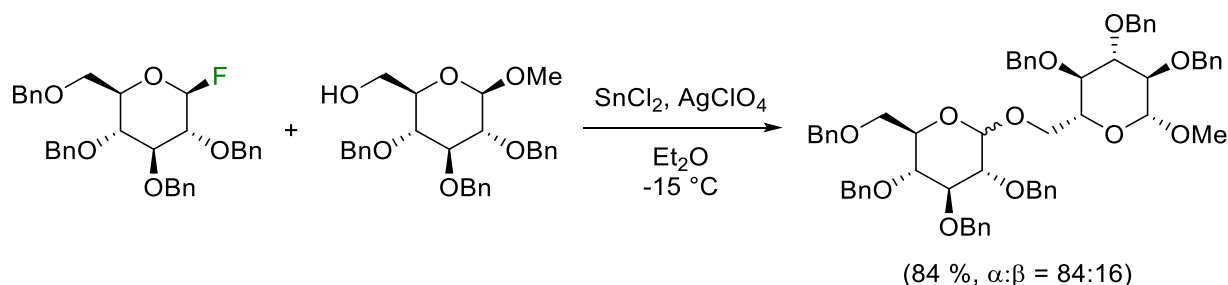


Schéma 1.6. Premier exemple de l'utilisation d'un fluorure de glycosyle comme donneur de glycosyle.

L'utilisation des fluorures de glycosyle peut également se faire en présence d'un acide protique, comme le TfOH.²⁷ En effet, l'utilisation des acides de Brønsted est une autre façon de permettre l'activation du lien C-F. À titre d'exemple, une réaction de Finkelstein est possible avec les fluorures d'alkyle s'ils sont chauffés en présence d'un excès de HX (X = Cl, Br, I) (**Schéma 1.7**), réaction qui est toutefois non productive si un sel d'halogénure est utilisé à la place.²⁸

²⁵ (a) Tashima, K. *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 15; (b) Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5590.

²⁶ Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1981**, 431.

²⁷ (a) Mukaiyama, T.; Takeuchi, K.; Jona, H.; Maeshima, H.; Saitoh, T. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1901; (b) Mukaiyama, T.; Jona, H.; Takeuchi, K. *Chem. Lett.* **2000**, 696; (c) Jona, H.; Takeuchi, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2000**, 1278; (d) Jona, H.; Mandai, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2001**, 426; (e) Jona, H.; Mandai, H.; Chavasiri, W.; Takeuchi, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 291.

²⁸ Namavari, M.; Satyamurthy, N.; Phelps, M. E.; Barrio, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4973.

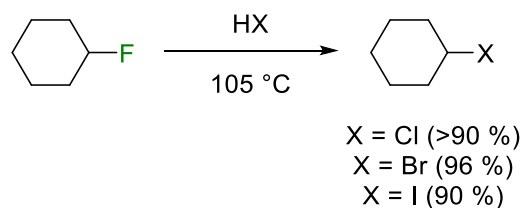


Schéma 1.7. Réaction d'échange d'halogène du fluorure de cyclohexyle en présence d'un excès d'acide halogénohydrique.

Hormis les cas où un acide suffisamment fort pour protoner le lien C-F est employé, il est suggéré que l'activation du lien C-F se fasse par le biais de liaisons hydrogène.²⁹ C'est notamment ce qui expliquerait que la présence d'acide chlorhydrique accélère la solvolysse des fluorures benzyliques (**Schéma 1.8**), mais pas celle des chlorures analogues.^{29b}

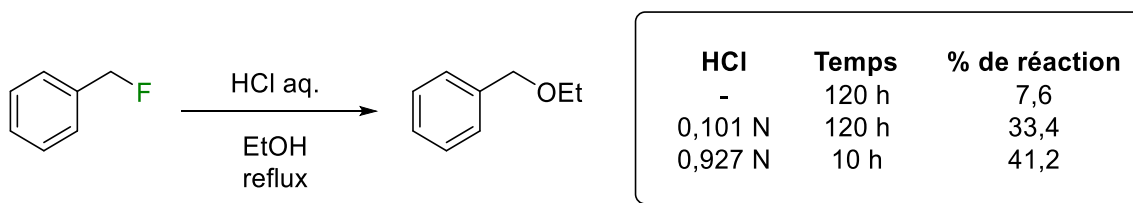


Schéma 1.8. Effet de la présence de HCl sur l'éthanolysse du fluorure de benzyle.

Plus récemment, notre groupe a montré que l'eau³⁰ et des triols³¹ peuvent agir à titre de donneurs de liaisons hydrogène compétents pour l'activation du lien C-F, cette fois-ci en conditions neutres, dans un contexte de substitution nucléophile des fluorures benzyliques par des amines. Dans le même ordre d'idées, lorsque le HFIP est employé comme donneur de liaisons hydrogène, l'ionisation complète du lien C-F a lieu et génère un carbocation

²⁹ (a) Bernstein, J.; Roth, J. S.; Miller, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2310; (b) Miller, W. T.; Bernstein, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3600; (c) Chapman, N. B.; Levy, J. L. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1677; (d) Swain, C. G.; Spalding, R. E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6104.

³⁰ Champagne, P. A.; Pomarole, J.; Thérien, M.-È.; Benhassine, Y.; Beaulieu, S.; Legault, C. Y.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2210.

³¹ (a) Champagne, P. A.; Saint-Martin, A.; Drouin, M.; Paquin, J.-F. *Beilstein, J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2451; (b) Champagne, P. A.; Drouin, M.; Legault, C. Y.; Audubert, C.; Paquin, J.-F. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 113.

benzylique. Celui-ci peut être trappé par des nucléophiles aromatiques dans ce qui constitue essentiellement une réaction de benzylation de Friedel-Crafts (**Schéma 1.9**).³²

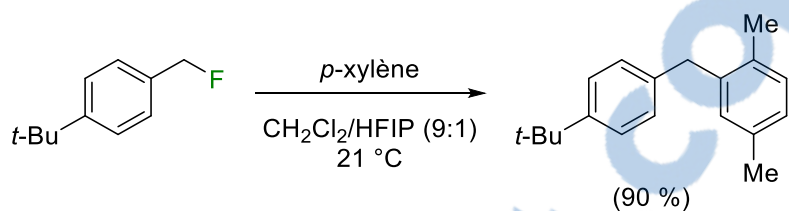


Schéma 1.9. Réaction de Friedel-Crafts des fluorures benzyliques permise par les liaisons hydrogène.

L'activation du lien C-F en conditions neutres peut également se faire par le biais de la catalyse organométallique. La formation de complexes η^3 -benzyle consécutive à une addition oxydante dans le lien C-F a notamment été évoquée par Brown et Gouverneur pour rationaliser la substitution nucléophile et le couplage croisé des fluorures benzyliques catalysés au palladium (**Schéma 1.10**).³³ Une étude comparative a d'ailleurs permis d'établir que le fluorure est un meilleur groupement partant qu'un acétate dans ce système.

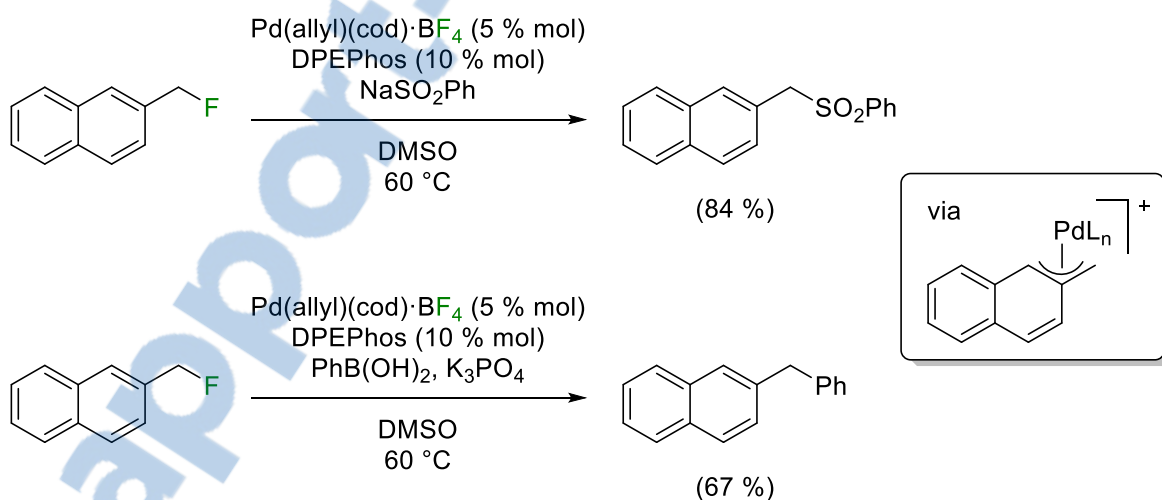


Schéma 1.10. Substitution des fluorures benzyliques via un intermédiaire η^3 -benzyle.

³² Champagne, P. A.; Benhassine, Y.; Desroches, J.; Paquin J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13835.

³³ Blessley, G.; Holden, P.; Walker, M.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2754.

L'addition oxydante d'un métal dans un lien C(sp³)-F dans un contexte de catalyse n'est pas exclusive au palladium. Entre autres, des sels de cuivre et de nickel ont été employés dans le couplage de fluorures d'alkyle avec des organomagnésiens (**Schéma 1.11**).³⁴

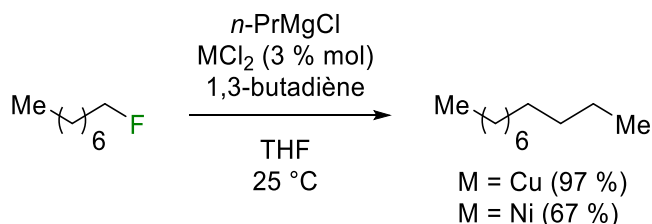


Schéma 1.11. Couplage de Kumada-Corriu d'un fluorure d'alkyle.

Un transfert d'un ou deux électrons vers le fluorure d'alkyle peut également induire le clivage du lien C-F. Des méthodes électrochimiques commencent notamment à se développer pour la fonctionnalisation de composés fluorés.^{20c,35} La réduction de perfluoroalcanes a quant à elle été effectuée à haute température en présence de sodium, de fer et de nickel.³⁵ De même, la réduction de perfluorocycloalcanes en perfluoroarènes a pu être réalisée à température ambiante via l'utilisation de métallocènes générés *in situ* à partir de Cp₂MCl₂ (M = Zr, Ti) et de Mg/HgCl₂ ou de Al/HgCl₂.³⁶ L'hydrodéfluoruration de fluorures d'alkyles a pour sa part été démontrée possible via l'utilisation d'une quantité surstœchiométrique de Sm(N(TMS)₂)₂ (**Schéma 1.12**).³⁷ Les auteurs de l'étude suggèrent un double rôle de réducteur monoélectronique et d'acide de Lewis à cette espèce de Sm(II).

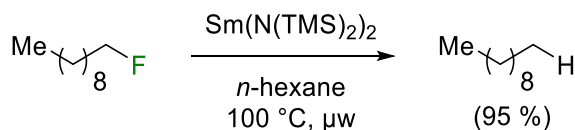


Schéma 1.12. Hydrodéfluoruration d'un fluorure d'alkyle initiée par transfert électronique.

³⁴ (a) Terao, J.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5646; (b) Terao, J.; Watabe, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3656.

³⁵ Burdeniuc, J.; Jedlicka, B.; Crabtree, R. H. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 145.

³⁶ Kiplinger, J. L.; Richmond, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1805.

³⁷ Janjetovic, M.; Träff, A. M.; Ankner, T.; Wettergren, J.; Hilmersson, G. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1826.

Un dernier mode réactionnel rencontré dans l'activation du lien C(sp³)-F est l'activation sous conditions basiques.^{20c} L'emploi de nucléophiles anioniques fortement basiques est généralement nécessaire et la nature du contre-ion s'avère souvent non innocente. Par exemple, il est proposé que les espèces de Mg(II) en solution jouent un rôle d'acide de Lewis dans la préparation de C-glycosides à partir de fluorures de glycosyle et de réactifs de Grignard.³⁸ Le premier exemple de la substitution nucléophile d'un fluorure d'alkyle en conditions strictement basiques date de 1982 dans des travaux de Tani et Otsuka où les auteurs se sont intéressés à la préparation de bisphosphines chirales.³⁹ Leur stratégie reposait sur la réaction de dialkylphosphures de lithium avec un précurseur halogéné. À leur surprise, seul l'emploi d'un précurseur difluoré a alors mené à la formation des phosphines attendues (**Schéma 1.13**).

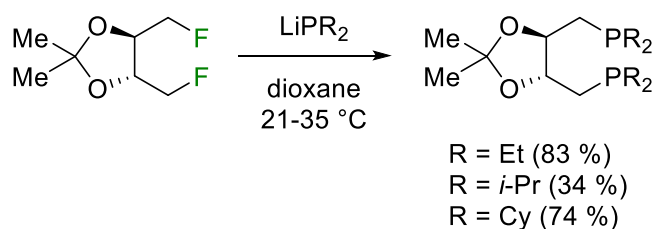


Schéma 1.13. Substitution nucléophile par des dialkylphosphures de lithium.

En contrepartie des réactions de substitution nucléophile, par analogie avec la chimie des autres halogènes, on peut également s'attendre à observer des réactions d'élimination lorsque l'activation du lien C-F est effectuée en conditions basiques.⁶ Ces réactions de déhydrofluoration suivent un mécanisme de type E1_{CB}, où l'abstraction d'un hydrogène en β du fluor mène d'abord à un anion stabilisé par l'effet inductif du fluor (**Schéma 1.14**).

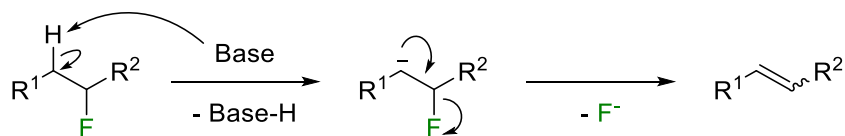


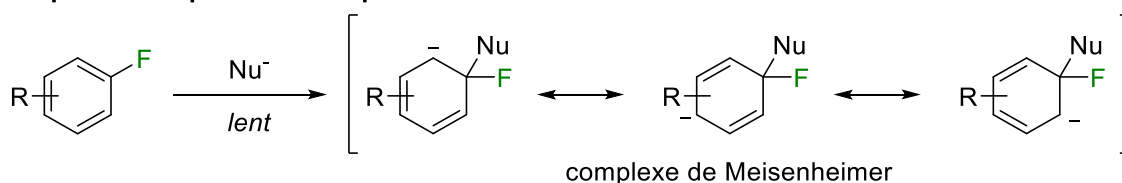
Schéma 1.14. Élimination de type E1_{CB} des fluorures aliphatiques.

³⁸ Yokoyama, M.; Toyoshima, H.; Shimizu, M.; Mito, J.; Togo, H. *Synthesis* **1998**, 409.

³⁹ Tani, K.; Suwa, K.; Yamagata, T.; Otsuka, S. *Chem. Lett.* **1982**, 265.

La deuxième possibilité maintenant est que l'atome de fluor se retrouve lié à un carbone d'hybridation sp^2 , ce qui englobe donc les composés de la famille des fluoroarènes et des fluoroalcènes. Alors que l'on insiste beaucoup sur la stabilité du lien C-F, il peut de prime abord paraître surprenant que le fluor soit l'un des meilleurs groupements partants dans la réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr), et notamment le meilleur de la série des halogènes.^{40,41} Cette dichotomie découle du fait que le bris du lien C-F n'intervient pas dans l'étape limitante de la transformation (**Schéma 1.15**). En fait, il s'avère que l'attaque du nucléophile sur le carbone *ipso* pour donner le complexe de Meisenheimer constitue l'étape limitante. Ici, le caractère électronégatif du groupement partant a un grand impact sur la cinétique réactionnelle dans la mesure où une plus grande électro-négativité entraîne une déplétion accrue de la densité électronique du carbone *ipso*, le rendant alors plus susceptible à l'attaque du nucléophile.

Étape 1 : Attaque du nucléophile



Étape 2 : Éjection du fluorure et retour à l'aromaticité



Schéma 1.15. Substitution nucléophile aromatique (S_NAr) des fluoroarènes.

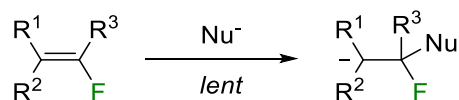
La même logique peut être appliquée aux substitutions nucléophiles vinyliques (S_NV) suivant un mécanisme de type addition-élimination, où l'étape déterminante correspond de nouveau à la formation d'un intermédiaire tétraédrique consécutive à l'attaque du

⁴⁰ (a) Smith, M. B.; March, J. Aromatic Substitution, Nucleophilic and Organometallic. In *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6^e éd.; Wiley: Hoboken, NJ, 2006, p. 853-933; (b) Senger, N. A.; Bo, B.; Chang, Q.; Keeffe, J. R.; Gronert, C.; Wu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9535.

⁴¹ Des exceptions existent, voir : Vlasov, V. M. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 193.

nucléophile sur le carbone porteur du groupement partant. Les S_NV appliquées aux fluoroalcènes sont bien connues pour emprunter ce mode réactionnel (**Schéma 1.16**).⁴²

Étape 1 : Addition du nucléophile



Étape 2 : Éjection du fluorure

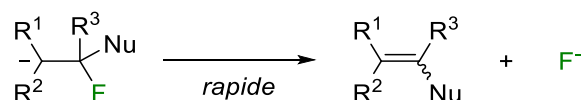


Schéma 1.16. Substitution nucléophile vinylique (S_NV) des fluoroalcènes.

Outre mesure, le lien $C(sp^2)$ -F peut également être activé par les métaux de transition. Certains métaux ont notamment le potentiel de faire une addition oxydante dans ce lien. Ce type de réactivité a été observé dans deux contextes différents, soit dans l'optique de préparer des complexes fluorés de métaux de transition, notamment d'or, de platine et de palladium, ou encore tout simplement dans un contexte de catalyse.^{20a-d,g} Ici, la clé est typiquement d'employer un métal suffisamment riche en électrons (d^n , $n \geq 6$) pour favoriser l'addition oxydante du métal. Sans faire une revue détaillée du sujet, certains travaux peuvent être mis de l'avant. On peut notamment citer des travaux de 1987 où Richmond a rapporté la préparation d'un fluorure de tungstène(II) heptacoordiné à partir d'un précurseur de tungstène(0) et d'une pentafluorophénylimine, constituant alors le premier cas où le produit direct de l'addition oxydante d'un métal dans un lien C-F a pu être isolé (**Schéma 1.17**).⁴³

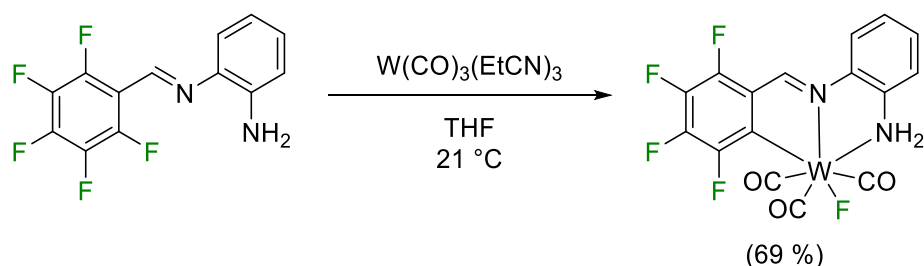


Schéma 1.17. Préparation d'un fluorure de tungstène(II).

⁴² Smith, M. B.; March, J. Aliphatic Substitution: Nucleophilic and Organometallic. In *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6^e éd.; Wiley: Hoboken, NJ, 2006, p. 425-656.

⁴³ Richmond, T. G.; Osterberg, C. E.; Arif, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8091.

Deux exemples plus récents seraient la monoarylation d'une série de polyfluorobenzènes catalysée au nickel établie par Nakamura en 2012 (**Schéma 1.18a**),⁴⁴ ou encore le couplage de Suzuki-Miyaura entre le 1,1-difluoroéthène et l'acide 1-naphtylboronique mis au point par le groupe d'Ogoshi en 2013 (**Schéma 1.18b**).⁴⁵

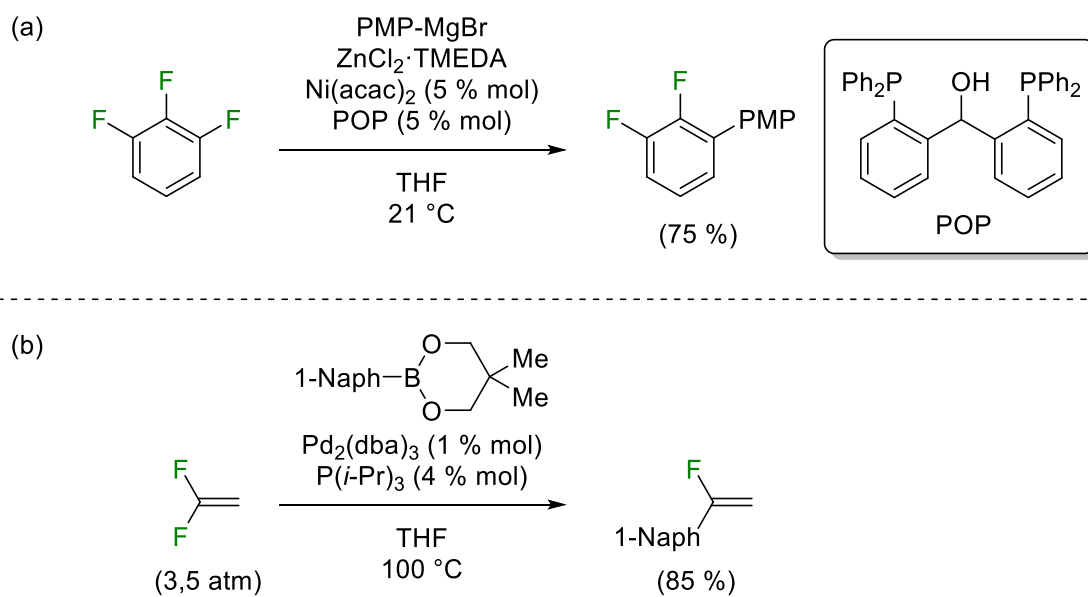


Schéma 1.18. Réactions de couplage via la fonctionnalisation d'un lien C(sp^2)-F.

Dans d'autres cas, pour certains composés organométalliques fluorés, une élimination β -F peut être responsable du bris d'un lien C-F. C'est notamment ce qui se produit avec le 1,1-difluoroéthène lorsqu'il est soumis à des conditions de couplage de Heck (**Schéma 1.19**).⁴⁶ Puisque le carbone porteur des atomes de fluor est nettement plus électrophile, l'étape de carbopalladation montre une excellente régiosélectivité pour l'addition du métal du côté non fluoré de l'alcène. Comme aucun hydrogène n'est présent en β du métal, une élimination β -F prévaut de sorte qu'un monofluoroalcène est obtenu comme produit final.

⁴⁴ Nakamura, Y.; Yoshikai, N.; Ilies, L.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3316.

⁴⁵ Ohashi, M.; Saijo, H.; Shibata, M.; Ogoshi, S *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 443.

⁴⁶ Knebelkamp, A.; Heitz, W. *Makromol. Rapid Commun.* **1991**, *12*, 69.

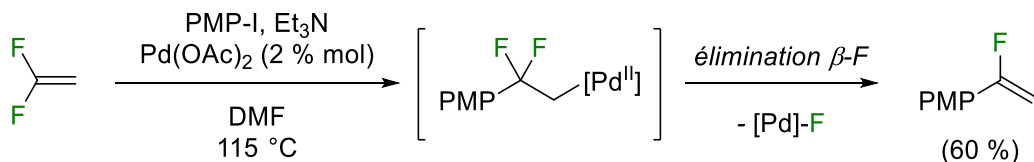


Schéma 1.19. Couplage de Heck d'un *gem*-difluoroalcène.

Discutons enfin des composés pour lesquels l'atome de fluor est lié à un carbone d'hybridation *sp*, soit les 1-fluoroalcynes. Il s'avère que ce sont des molécules relativement instables qui n'ont principalement été synthétisées que par le biais de réactions d'élimination.^{13f} Ces composés ont principalement été engagés dans des transformations chimiques n'impliquant que la triple liaison, notamment dans des réactions de cyclotrimérisation pour fournir des benzènes de Dewar,⁴⁷ mais aussi dans des réactions de substitution nucléophile par des réactifs organométalliques de 1-fluoroalcynes générés *in situ* (**Schéma 1.20**).⁴⁸ En soi, la chimie des 1-fluoroalcynes est donc très limitée.

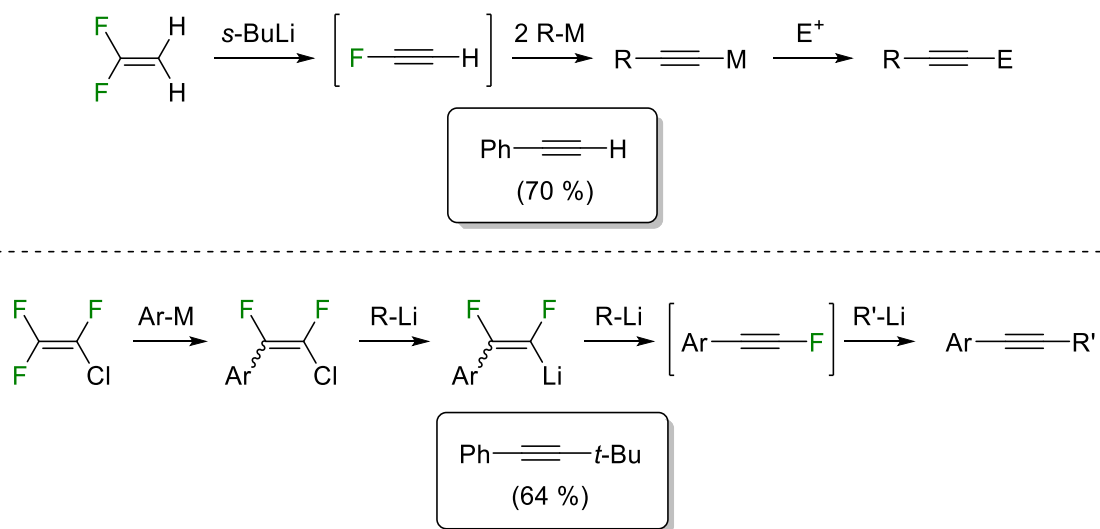


Schéma 1.20. Génération *in situ* de 1-fluoroalcynes et fonctionnalisation subséquente du lien C-F par le biais d'une substitution nucléophile.

⁴⁷ (a) Viehe, H. G.; Merenyi, R.; Oth, J. F. M.; Senders, J. R.; Valange, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 755; (b) Hanamoto, T.; Koga, Y.; Kawanami, T.; Furuno, H.; Inanaga, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3582.

⁴⁸ (a) Sauvêtre, R.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4325; (b) Markin, S.; Sauvêtre, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4329.

1.2.2 Réactivité des fluorures allyliques

Un sujet central à la présente thèse est la réactivité des fluorures allyliques, que l'on peut diviser en deux composantes, soit la réactivité de la double liaison et celle du lien C-F. La synthèse et la réactivité des monofluorures allyliques ont d'ailleurs été entièrement revues par Gouverneur en 2008.⁴⁹ Le constat qui est ressorti de cette revue de littérature est que seule la chimie de la double liaison était alors substantiellement développée. En effet, les monofluorures allyliques n'avaient pratiquement été impliqués que dans de la chimie typique des alcènes; on pense par exemple à des réactions d'hydrogénation, de bromation, d'époxydation, de clivage oxydatif ou encore de cycloaddition. Un exemple récent serait une réaction d'iodocyclisation développée par Claridge et Gouverneur ayant mené à la formation 3-fluoropyrrolidines (**Schéma 1.21**).⁵⁰

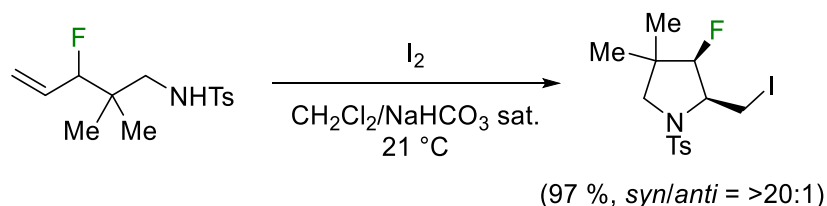


Schéma 1.21. Fermeture de cycle par iodoamination d'un fluorure allylique.

Aussi intéressante cette branche de la chimie puisse-t-elle être, l'activation du lien C-F des fluorures allyliques attire cependant notre intérêt bien davantage ! Au cours des dernières années, plusieurs réactions de substitution allylique des fluorures allyliques ont été développées. Essentiellement, dans ces transformations, l'addition d'un nucléophile s'associe à la migration de la double liaison et à l'éjection d'un fluorure. Ce mode réactionnel est tout autant viable pour les composés présentant un, deux ou trois fluorures sur un même carbone.

⁴⁹ Pacheco, M. C.; Purser, S.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1943.

⁵⁰ Combettes, L. E.; Schuler, M.; Patel, R.; Bonillo, B.; Odell, B.; Thompson, A. L.; Claridge, T. D. W.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13126.

Intéressons-nous d'abord aux monofluorures allyliques, lesquels seront également appelés 3-fluoropropènes dans le contexte de cette thèse. L'emploi d'un catalyseur s'avère généralement nécessaire pour favoriser le bris du lien C-F de ces composés.^{20h} D'abord, des travaux rapportés en 2006 par Hintermann et Togni ont révélé qu'une réaction d'addition oxydante se produit entre le fluorure de 1,3-diphénylallyle et le Pd(dba)₂, de sorte qu'un composé du type π-allylpalladium(II) est formé (**Schéma 1.22**).⁵¹ Gouverneur et Brown ont ensuite montré que cette réaction est généralisable à d'autres monofluorures allyliques et qu'elle peut être exploitée dans un système catalytique.⁵² Il a ainsi été possible de procéder à une substitution allylique de type Tsuji-Trost des 3-fluoropropènes avec des malonates. Dans ces conditions réactionnelles, le fluorure est un meilleur groupement partant qu'un acétate, mais nettement moins bon qu'un benzoate ou un carbonate. Par la suite, en 2012, il a été montré que la catalyse au platine permet également la substitution allylique des 3-fluoropropènes via la formation d'un intermédiaire π-allyle (**Schéma 1.23**).⁵³ Cette fois-ci, les amines et les phénolates ont pu être employés comme nucléophiles en plus des malonates, mais la grande surprise est que le fluorure s'est avéré un meilleur groupement partant qu'un carbonate !

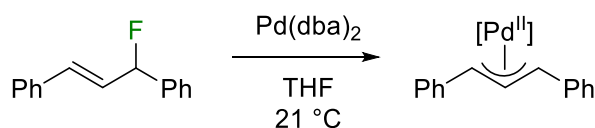


Schéma 1.22. Formation d'un π-allylpalladium(II) à partir d'un 3-fluoropropène.

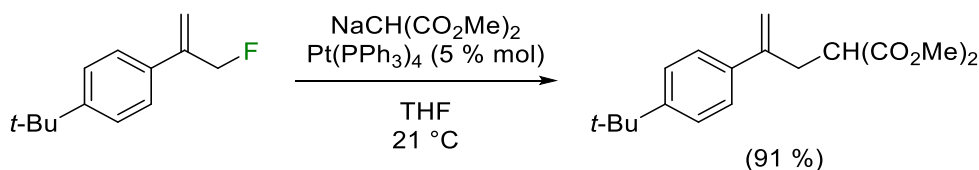


Schéma 1.23. Substitution allylique catalysée au platine d'un 3-fluoropropène.

⁵¹ Hintermann, L.; Läng, F.; Maire, P.; Togni, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1397.

⁵² Hazari, A.; Gouverneur, V.; Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1296.

⁵³ Benedetto, E.; Keita, M.; Tredwell, M.; Hollingworth, C.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Organometallics* **2012**, *31*, 1408.

Plus récemment, l'activation du lien C-F de 3-fluoropropènes dérivés d'adduits de Morita-Baylis-Hillman a été réalisée à l'aide d'un acide de Lewis dans un contexte de dédoublement cinétique d'énantiomères.⁵⁴ Il s'agit d'une réaction de trifluorométhylation où le réactif de Ruppert-Prakash, TMSCF_3 , joue à la fois le rôle de source d'anion trifluorométhyle et d'acide de Lewis (**Schéma 1.24**). La stratégie repose sur une séquence $\text{S}_{\text{N}}2'/\text{S}_{\text{N}}2$ où une amine chirale réagit d'abord préférentiellement avec l'énantiomère *S* du 3-fluoropropène avant l'introduction du fragment trifluorométhyle. En fin de réaction, le produit trifluorométhylé et le 3-fluoropropène résiduel sont tous deux obtenus avec d'excellents excès énantiomériques.

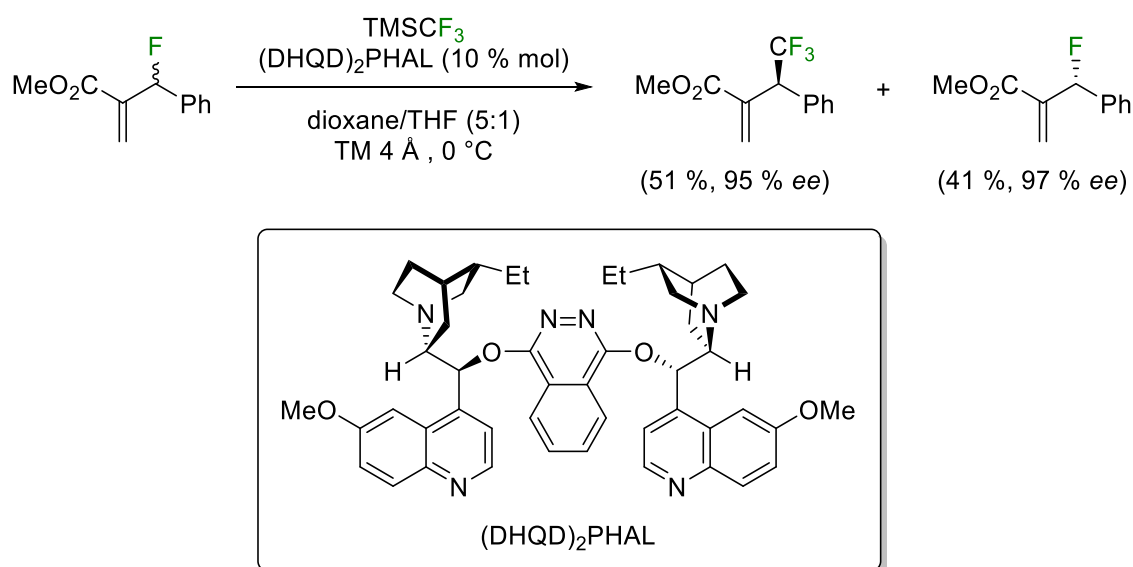


Schéma 1.24. Dédoublement cinétique d'un 3-fluoropropène par trifluorométhylation énantiosélective.

Discutons maintenant des *gem*-difluorures allyliques, auxquels nous référerons communément comme étant des 3,3-difluoropropènes. Les substitutions nucléophiles sur ce motif sont nettement plus développées que celle sur les analogues monofluorés et mènent à la formation de monofluoroalcènes.^{16,20h} La catalyse au palladium s'avère encore une option judicieuse pour introduire un nucléophile et forcer le bris de l'un des liens C-F. Dans

⁵⁴ Nishimine, T.; Fukushi, K.; Shibata, N.; Taira, H.; Tokunaga, E.; Yamano, A.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 517.

des travaux datant de 2007, Fujii a entrepris la réduction de 3,3-difluoropropènes par catalyse au palladium en employant le phénylsilane comme source d'hydrure.⁵⁵ Ces travaux ont ensuite mis la table pour le développement par notre groupe de l'amination allylique des 3,3-difluoropropènes catalysée au palladium (**Schéma 1.25a**).⁵⁶ En 2017, le système a été optimisé de nouveau de sorte que les malonates et d'autres composés apparentés peuvent désormais être employés comme nucléophiles dans cette transformation de type Tsuji-Trost (**Schéma 1.25b**).⁵⁷

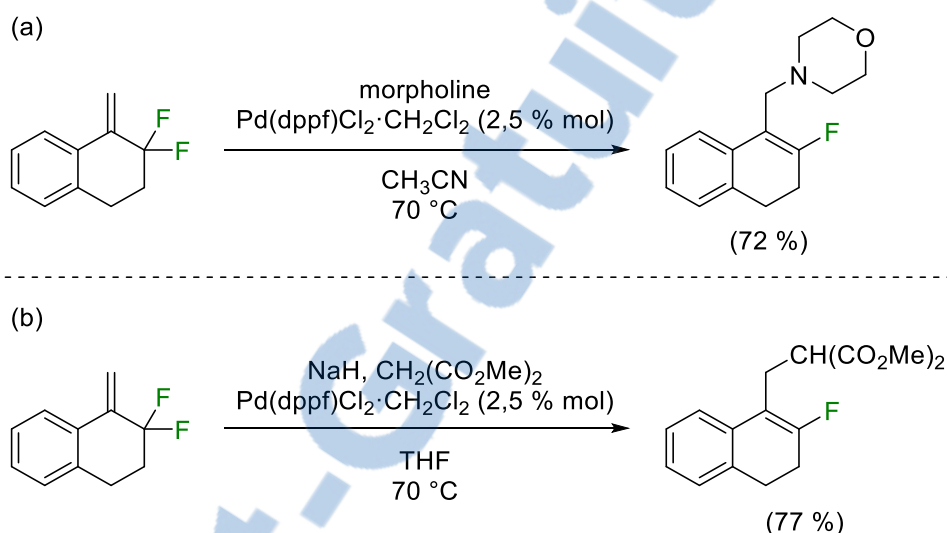


Schéma 1.25. Substitution allylique de 3,3-difluoropropènes catalysée au palladium.

Une réaction de type S_N2' sur ces mêmes 3,3-difluoropropènes est également possible en absence d'un catalyseur si des nucléophiles lithiés sont employés (**Schéma 1.26**).⁵⁸ Ceci inclut les organolithiens, les amidures de lithium, les thiolates de lithium et des sources d'hydrure (LiAlH_4 , LiEt_3BH). L'interaction forte entre les cations lithium et les fluorures est tenue responsable du succès de cette transformation. Une étude ultérieure menée par Jeong a montré qu'une gamme plus étendue de nucléophile, soit des sels de sodium, des

⁵⁵ Narumi, T.; Tomita, K.; Inokuchi, E.; Kobayashi, K.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3465.

⁵⁶ Pigeon, X.; Bergeron, M.; Barabé, F.; Dubé, P.; Frost, H. N.; Paquin, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1123.

⁵⁷ Drouin, M.; Tremblay, S.; Paquin, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2376.

⁵⁸ (a) Bergeron, M.; Johnson, T.; Paquin, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11112; (b) Bergeron, M.; Guyader, D.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5888.

amines et des réactifs organomagnésiens, peut être utilisée si un groupement phénylesulfonyle (-SO₂Ph) est présent en position 2 du motif 3,3-difluoropropène (**Schéma 1.27**).⁵⁹ L'effet électroattracteur du fragment phénylesulfonyle permettrait une stabilisation de l'intermédiaire carbanionique, d'où une augmentation globale de la réactivité.

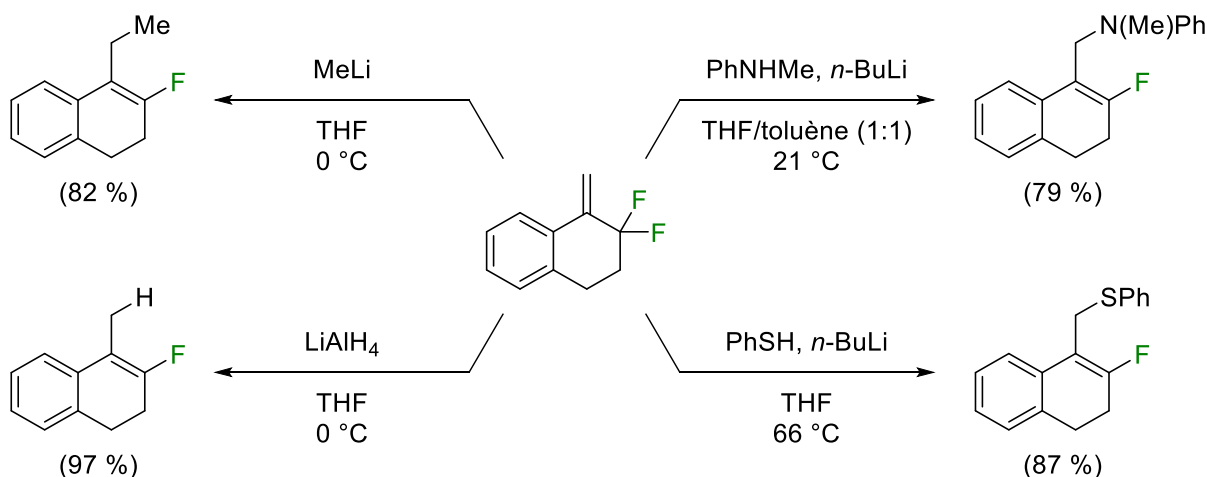


Schéma 1.26. Substitution allylique de 3,3-difluoropropènes avec des réactifs lithiés.

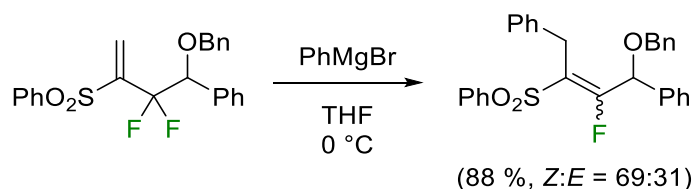


Schéma 1.27. Substitution allylique d'un 3,3-difluoropropène activé par un groupement phénylesulfonyle.

Taguchi s'est quant à lui intéressé à l'alkylation allylique d'alcools homoallyliques gem-difluorés (**Schéma 1.28**). Alors que le système initial employait des trialkylaluminiums en combinaison avec un sel de cuivre,⁶⁰ il a ultérieurement été montré que l'espèce de cuivre

⁵⁹ Hong, Y. Y.; Kim, J. H.; Choi, S. J.; Jeong, I. H. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *155*, 83.

⁶⁰ (a) Okada, M.; Nakamura, Y.; Saito, A.; Sato, A.; Horikawa, H.; Taguchi, T. *Chem. Lett.* **2002**, 28; (b) Nakamura, Y.; Okada, M.; Horikawa, H.; Taguchi, T. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *117*, 143; (c) Okada, M.; Nakamura, Y.; Saito, A.; Sato, A.; Horikawa, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5845; (d) Nakamura, Y.; Okada, M.; Sato, A.; Horikawa, H.; Koura, M.; Saito, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5741; (e) Nakamura, Y.; Okada, M.; Koura, M.; Tojo, M.; Saito, A.; Sato, A.; Taguchi, T. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 627.

peut être omise si la réaction est effectuée dans le dichlorométhane.⁶¹ Alternativement, si la fonction alcool est protégée par un groupement silylé, l'alkylation à l'aide de réactifs organomagnésiens est possible en présence de CuI.⁶² De plus, alors que les trialkylalanes permettent l'introduction de chaînes alkyles, le Me₂AlCl délivre plutôt un chlorure, de sorte que des chlorures allyliques fluorés sont obtenus.⁶³ L'emploi de TMSN₃ en présence de Al(O*i*-Pr)₃ mène quant à lui à la formation d'azotures allyliques fluorés.⁶³

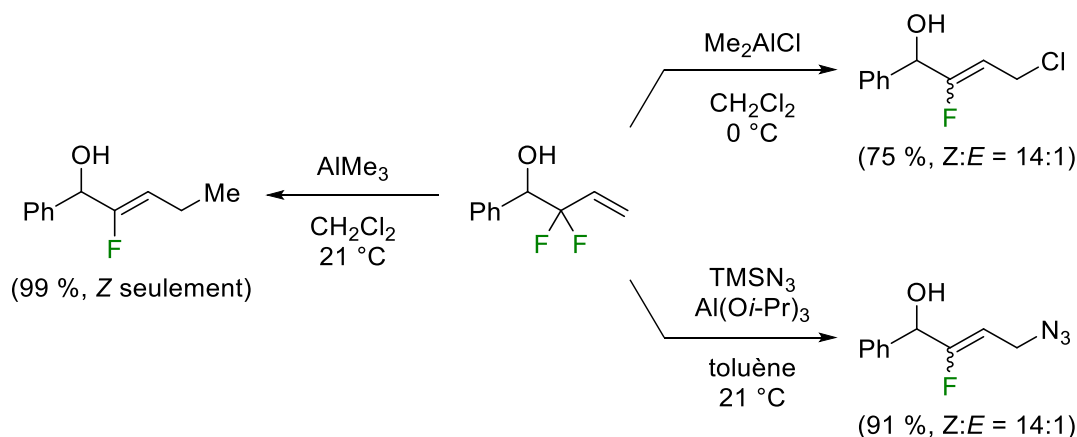


Schéma 1.28. Substitution allylique d'alcools homoallyliques *gem*-difluorés à l'aide de réactifs basés sur l'aluminium.

Les groupes de Fujii⁶⁴ et de Taguchi^{60e} ont pour leur part montré que les esters α,β -insaturés γ,γ -difluorés peuvent être convertis en diénolates monofluorés par réaction de transfert monoélectronique, en présence de SmI₂ par exemple.^{64d} Ces diénolates peuvent ensuite réagir avec un électrophile pour introduire un groupement fonctionnel en α de l'ester (**Schéma 1.29**). Une transformation en tout point analogue est aussi possible avec les

⁶¹ Yanai, H.; Okada, H.; Sato, A.; Okada, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2997.

⁶² Watanabe, D.; Koura, M.; Saito, A.; Yanai, H.; Nakamura, Y.; Okada, M.; Sato, A.; Taguchi, T. *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 327.

⁶³ Sato, A.; Yanai, H.; Suzuki, D.; Okada, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 925.

⁶⁴ (a) Otaka, A.; Mitsuyama, E.; Watanabe, H.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Fujii, N. *Chem. Commun.* **2000**, 1081; (b) Otaka, A.; Watanabe, H.; Mitsuyama, E.; Yukimasa, A.; Tamamura, H.; Fujii, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 285; (c) Otaka, A.; Watanabe, H.; Yukimasa, A.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Fujii, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5443; (d) Otaka, A.; Watanabe, J.; Yukimasa, A.; Sasaki, Y.; Watanabe, H.; Kinoshita, T.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1634; (e) Narumi, T.; Tomita, K.; Inokuchi, E.; Kobayashi, K.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4332.

amides correspondants.^{60e,65} L'ensemble de ces réactions a été appliqué à la synthèse d'analogues de dipeptides où un monofluoroalcène remplace la liaison peptidique.

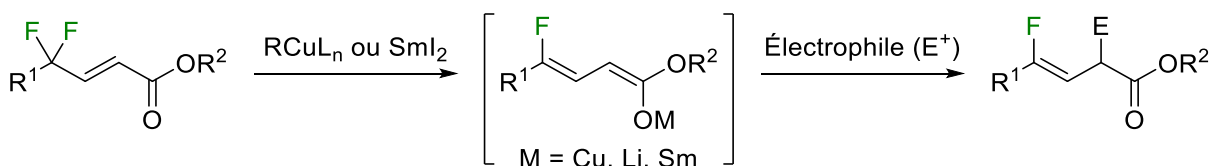


Schéma 1.29. Stratégie générale pour la réduction et la fonctionnalisation d'esters α,β -insaturés γ,γ -difluorés.

Deux dernières transformations métallocatalysées invoquant le bris d'un lien C-F des 3,3-difluoropropènes peuvent être mises de l'avant. D'abord, en 2014, Xiao a observé la formation de fluoroénones à partir d'alcools homoallyliques *gem*-difluorés en présence du catalyseur de Wilkinson, $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ (**Schéma 1.30**).⁶⁶ L'insertion du métal dans un lien C-F, suivie d'une élimination β -H et d'une isomérisation serait responsable de la formation du produit final. La réaction d'un 3,3-difluoropropène avec l'oct-3-yne en présence de $\text{Ni}(\text{cod})_2$ mène quant à elle à des 1-fluoro-1,4-diènes (**Schéma 1.31**).⁶⁷ La transformation n'impliquerait pas un complexe π -allyle, mais se ferait plutôt via la formation d'un métallacycle par couplage oxydatif, suivie d'une élimination β -F.

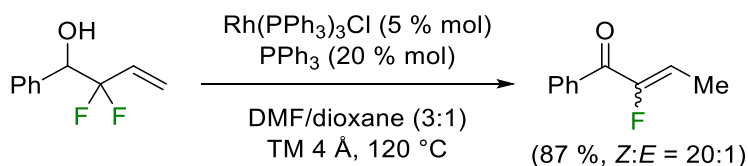


Schéma 1.30. Déhydrofluoration et isomérisation d'un alcool homoallylique difluoré.

⁶⁵ (a) Niida, A.; Tomita, K.; Mizumoto, M.; Tanigaki, H.; Terada, T.; Oishi, S.; Otaka, A.; Inui, K.; Fujii, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 613; (b) Narumi, T.; Niida, A.; Tomita, K.; Oishi, S.; Otaka, A.; Ohno, H.; Fujii, N. *Chem. Commun.* **2006**, 4720; (c) Tomita, K.; Narumi, T.; Niida, A.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Biopolymers* **2007**, 88, 272.

⁶⁶ Zhang, H.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C.; Gu, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 581.

⁶⁷ Ichitsuka, T.; Fujita, T.; Ichikawa, J. *ACS Catal.* **2015**, 5, 5947.

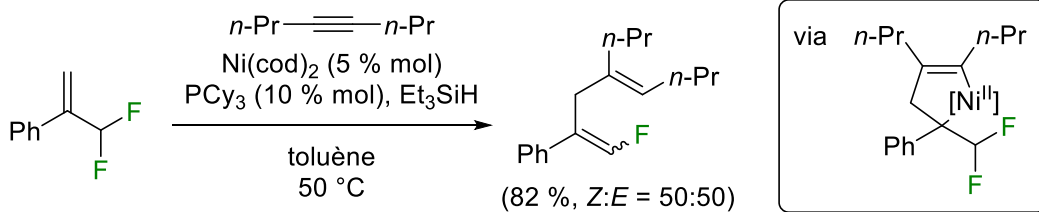


Schéma 1.31. Préparation d'un 1-fluoro-1,4-diène via une élimination $\beta\text{-F}$.

Les derniers fluorures allyliques sur lesquels nous porterons notre attention sont ceux possédant trois fluors sur un même carbone. Ceux-ci sont typiquement référés comme étant des (trifluorométhyl)alcènes. De tous les fluorures allyliques, ce sont ceux qui sont le plus facilement engagés dans des réactions de type $\text{S}_{\text{N}}2'$, où la réactivité accrue envers les nucléophiles proviendrait de l'abaissement de l'énergie de la LUMO par l'effet électroattracteur du fragment CF_3 .^{20h} Afin d'illustrer ce mode de réactivité, mentionnons des travaux de 2012 où Fuchibe a préparé une gamme de *gem*-difluoroalcènes à partir d' α -(trifluorométhyl)styrènes et d'hydrazines, qui ont ensuite été engagés dans une $\text{S}_{\text{N}}\text{V}$ pour fournir des 3-fluoropyrazoles (**Schéma 1.32**).⁶⁸

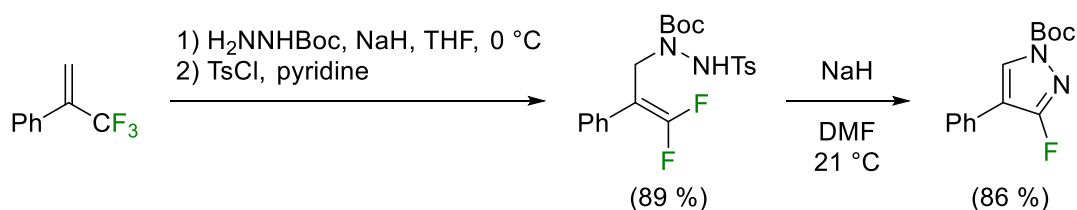


Schéma 1.32. Réaction de $\text{S}_{\text{N}}2'$ de l' α -(trifluorométhyl)styrène avec une hydrazine en route vers un 3-fluoropyrazole.

Tout comme les le 3,3-difluoropropènes, les (trifluorométhyl)alcènes peuvent être couplés à un alcyne par le biais de la catalyse au nickel, invoquant encore une fois la formation d'un nickelacyclopentène, suivie d'une élimination $\beta\text{-F}$ pour fournir une espèce de vinylnickel(II). En présence de triéthylsilane ou de AlMe_3 , une transmétallation est possible de sorte qu'un hydrogène ou un groupement méthyle sont introduits après élimination réductrice. Des 1,1-difluoro-1,4-diènes sont donc isolés en fin de réaction.⁶⁷ Toutefois, en

⁶⁸ Fuchibe, K.; Takahashi, M.; Ichikawa, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12059.

absence d'un agent de transmétallation, une insertion 5-*endo* se produit. Consécutivement à une seconde élimination β -F, des cyclopentadiènes monofluorés sont obtenus (**Schéma 1.33**).⁶⁹ Alors que cette dernière transformation nécessite de base l'emploi d'une quantité stœchiométrique de Ni(cod)₂, l'ajout d'une série d'additifs (B₂(nep)₂, MgF₂, *t*-BuOK) permet de passer en régime catalytique.^{69b}

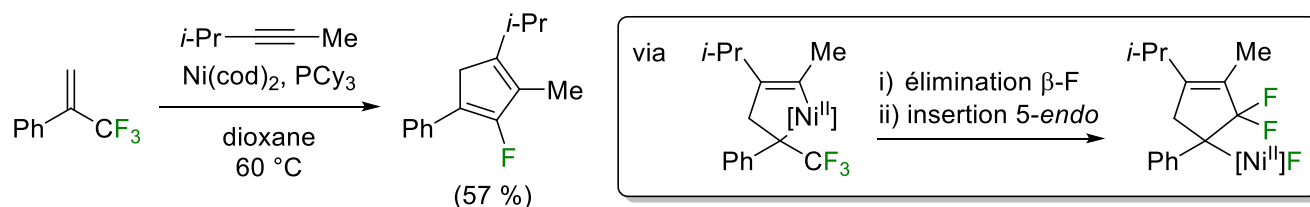


Schéma 1.33. Préparation d'un cyclopentadiène à partir de l' α -(trifluorométhyl)styrène.

1.2.3 Réactivité des fluorures propargyliques

En comparaison de la réactivité des fluorures allyliques, celle des fluorures propargyliques est substantiellement moins développée. Le sujet a été revu en détail par Gouverneur en 2008,⁴⁹ puis par Konno en 2014⁷⁰ et Grée en 2017.⁷¹ On constate rapidement qu'aucune méthode n'impliquait jusqu'alors le bris du lien C-F de ces composés !⁷² Une quantité appréciable de transformations impliquant la triple liaison a tout de même été développée, autant pour les composés présentant des atomes de fluor au nombre d'un (les monofluorures propargyliques), deux (les *gem*-difluorures propargyliques) ou trois (les (trifluorométhyl)alcynes). Quoique les modes réactionnels soient très similaires pour ces trois gammes de composés, les (trifluorométhyl)alcynes sont sans doute ceux pour lesquels on retrouve un maximum d'exemples. Comme il s'agit de chimie typique des alcynes, rien ne sert de faire une revue exhaustive de toutes les possibilités. Des exemples simples seraient notamment des réactions d'hydrogénation partielle ou complète, des réactions d'hydrofonctionnalisation (hydroboration, hydrostannylation, etc.), des réactions

⁶⁹ (a) Ichitsuka, T.; Fujita, T.; Arita, T.; Ichikawa, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7564; (b) Fujita, T.; Arita, T.; Ichitsuka, T.; Ichikawa, J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19460.

⁷⁰ Konno, T. *Synlett* **2014**, *25*, 1350.

⁷¹ Hachem, A.; Grée, D.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *Synthesis* **2017**, *49*, 2101.

⁷² Depuis, une cyclisation [4+1] des *gem*-difluorures propargyliques associée à la perte des deux atomes de fluor a été décrite; voir : Wang, C.-Q.; Ye, L.; Feng, C.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1762.

de cycloaddition (Diels-Alder, 1,3-dipolaire, etc.) ou tout simplement une réaction d'isomérisation à l'allène correspondant. Trois cas faisant intervenir la catalyse par un métal sont mis de l'avant ci-après, soit un pour chaque type de fluorure propargylique.

Citons d'abord des travaux de 2014 effectués par le groupe de Grée où un monofluorure propargylique a été impliqué dans une métathèse de fermeture de cycle en présence du catalyseur de Grubbs-II (**Schéma 1.34**).⁷³ Des alcools homopropargyliques *gem*-difluorés ont peut leur part été convertis en dérivés de la famille des furanes par le biais d'une hydroalkoxylation intramoléculaire catalysée à l'argent (**Schéma 1.35**).⁷⁴ Le produit direct de la réaction, un 3,3-difluoro-2,3-dihydrofurane, n'a jamais pu être isolé, faute de stabilité, mais le brut réactionnel a pu être soumis à une réaction subséquente. Ainsi, l'exposition à de la silice force l'aromatisation au 3-fluorofurane correspondant, tandis que des conditions d'hydrogénation permettent plutôt l'obtention de tétrahydrofuranes *gem*-difluorés.

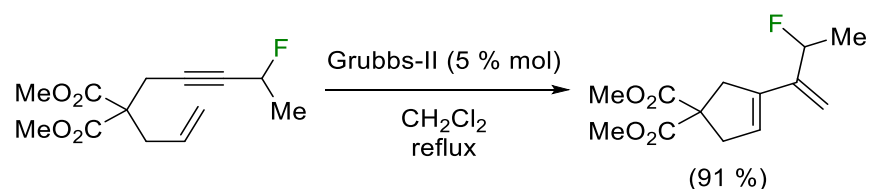


Schéma 1.34. Réaction d'un monofluorure propargylique dans une métathèse d'ényne.

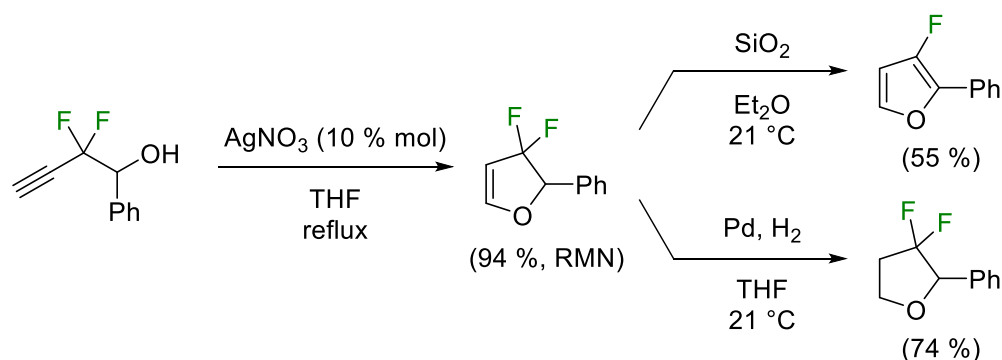


Schéma 1.35. Préparation de dérivés du furane par hydroalkoxylation intramoléculaire d'un alcool homopropargylique *gem*-difluoré.

⁷³ Bannwarth, P.; Grée, D.; Aubert, C.; Grée, R. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *162*, 32.

⁷⁴ Arimitsu, S.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8559.

Enfin, comme dernier exemple, Yamamoto s'est pour sa part intéressé à la préparation d'alcènes trifluorométhylés au départ de (trifluorométhyl)alcynes (**Schéma 1.36**).⁷⁵ La stratégie repose sur l'utilisation d'acides boroniques ou de boronates associés à un catalyseur de cuivre pour permettre l'hydroarylation, l'hydroalcénylation et l'hydroallylation de la triple liaison avec une parfaite stéréosélectivité pour l'hydrofonctionnalisation *syn*.

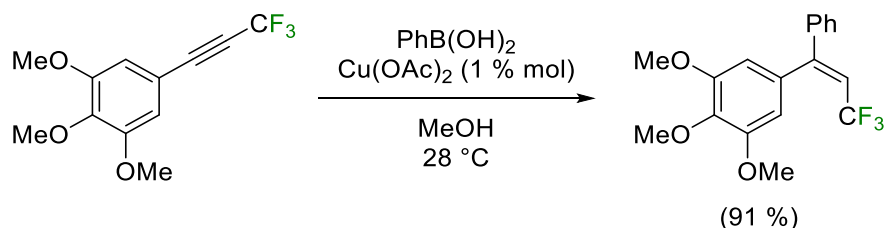


Schéma 1.36. Hydroarylation d'un (trifluorométhyl)alcyne.

1.3 Concepts généraux de catalyse

Au vu des transformations évoquées précédemment, on constate que la catalyse est omniprésente dans le domaine de la chimie des composés organofluorés. La catalyse est toutefois loin d'y être exclusive; la chimie organique en entier bénéficie d'avancées faites dans ce domaine ! Le principe général derrière la catalyse est d'abaisser l'énergie d'activation d'une réaction et donc d'accélérer celle-ci par l'ajout d'une nouvelle substance retrouvée intacte en fin de réaction, le catalyseur. Une quantité substœchiométrique du catalyseur est d'ailleurs généralement suffisante. Ci-après sont rapidement explicités les modes catalytiques exploités dans cette thèse.

1.3.1 Catalyse organométallique par addition oxydante / élimination réductrice

D'un point de vue historique, le premier composé organométallique à avoir été isolé est le sel de Zeise, $\text{K}[\text{PtCl}_3(\eta^2\text{-C}_2\text{H}_4)]\cdot\text{H}_2\text{O}$.⁷⁶ Sa préparation a lancé la recherche dans le domaine de la chimie organométallique, qui a éventuellement débouché sur l'élaboration de systèmes catalytiques reposant sur l'utilisation des métaux de transition. L'un des

⁷⁵ Yamamoto, Y.; Ohkubo, E.; Shibuya, M. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4628.

⁷⁶ Zeise, W. C. *Ann. Phys.* **1831**, *21*, 497.

mécanismes fréquemment rencontrés implique une séquence d'addition oxydante et d'élimination réductrice, lesquels s'associent respectivement à une augmentation et une diminution de deux unités du degré d'oxydation du métal. Plusieurs métaux pour lesquels deux états d'oxydation séparés de deux unités sont accessibles peuvent donc être employés dans des transformations suivant un tel mécanisme. L'un des métaux les plus utilisés, le palladium, alterne principalement entre les états d'oxydation Pd(0) et Pd(II).

Les réactions de couplage croisé catalysées au palladium sont d'une grande utilité puisqu'elles simplifient la formation des liens carbone-carbone et carbone-hétéroatome (**Schéma 1.37**). Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki se sont par ailleurs partagé le prix Nobel de 2010 pour la découverte et le développement de ces réactions de couplage. Classiquement, ces transformations permettent l'union entre un halogénure d'aryle et un autre partenaire. Pour les couplages de Heck,⁷⁷ de Negishi⁷⁸ et de Suzuki-Miyaura,⁷⁹ il s'agit respectivement d'un alcène, d'un organozincique et d'un acide boronique. L'éventail des réactions de couplage aujourd'hui possible ne se limite cependant pas à ces trois partenaires; on pense notamment au couplage de Buchwald-Hartwig,⁸⁰ qui permet la préparation d'anilines au départ d'un halogénure d'aryle et d'une amine, ou encore au couplage de Sonogashira,⁸¹ qui permet le couplage avec un alcyne terminal en présence d'un co-catalyseur de cuivre.

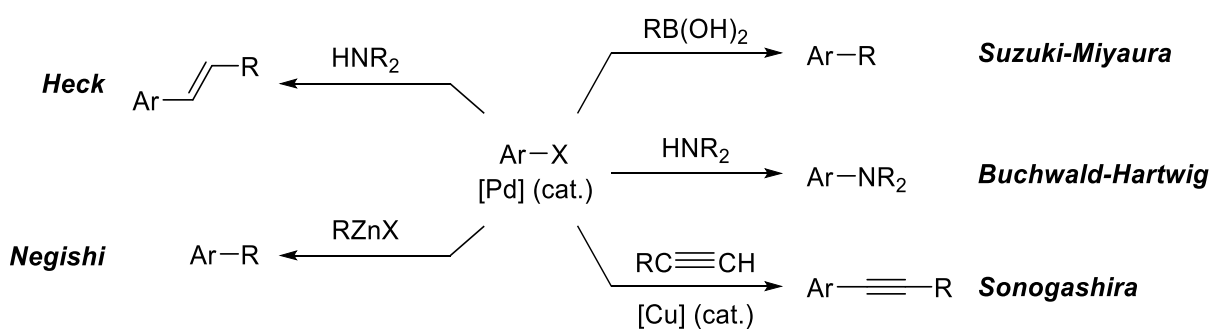


Schéma 1.37. Exemples généraux de couplages croisés catalysés au palladium.

⁷⁷ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

⁷⁸ Negishi, E.-i; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.

⁷⁹ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

⁸⁰ Ruiz-Castillo, P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564.

⁸¹ Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.

Le palladium n'est pas le seul métal que l'on peut employer pour procéder à ces réactions de couplage croisé. Les autres métaux du groupe 10, le nickel et le platine, ont aussi été employés avec succès dans le cadre de couplages de Suzuki-Miyaura, par exemple pour la préparation du 4-méthylbiphényle (**Schéma 1.38**).⁸² Actuellement, de grands efforts sont dédiés pour remplacer le palladium par des métaux plus verts comme le fer⁸³ et le cuivre.⁸⁴

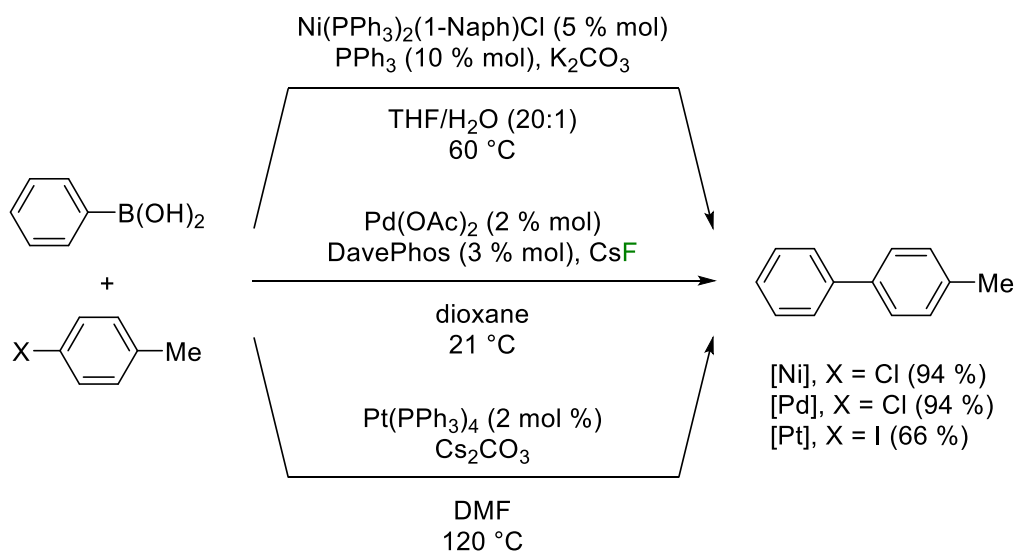


Schéma 1.38. Préparation du 4-méthylbiphényle par couplage de Suzuki-Miyaura.

Deux des étapes clés⁸⁵ dans ces réactions de couplage sont donc l'addition oxydante dans un lien C-X et l'élimination réductrice⁸⁶ pour générer le produit. La facilité avec laquelle ces deux étapes s'exécutent est influencée par différents paramètres, ce qu'il est important de savoir dans la mesure où l'une d'elles peut constituer l'étape limitante du cycle catalytique. L'utilisation de ligands qui sont de bons donneurs σ a pour effet d'enrichir le centre métallique, ce qui favorise les additions oxydantes; inversement, l'élimination réductrice est plus facile à partir d'un métal appauvri en électrons. L'addition oxydante sera

⁸² (a) Chen, C.; Yang, L.-M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2427; (b) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722; (c) Oh, C. H.; Lim, Y. M.; You, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4645.

⁸³ Mako, T. L.; Byers, J. A. *Inorg. Chem. Front.* **2016**, *3*, 766.

⁸⁴ Thapa, S.; Shrestha, B.; Gurung, S. K.; Giri, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4816.

⁸⁵ Crabtree, R. H. Homogeneous Catalysis. In *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4^e éd.; Wiley: Hoboken, NJ, 2005, p. 235-273.

⁸⁶ La réaction de Heck constitue une exception puisque le mécanisme implique plutôt une insertion et une élimination β -H.

également favorisée si le lien C-X à briser est plus faible; vu sa force, le lien C-F est donc le plus réfractaire de la série des halogènes à encourir une addition oxydante. Enfin, une augmentation de l'encombrement stérique des ligands accélère l'élimination réductrice puisque cette étape induit un relâchement de la tension stérique. Ceci explique notamment pourquoi les ligands bidentés avec un grand angle de morsure tendent à accélérer les éliminations réductrices.⁸⁷

1.3.2 Catalyse par les métaux π -acides

Un métal π -acide correspond à n'importe quel fragment métallique se liant aux liaisons multiples carbone-carbone; on parle donc de métaux carbophiles, par opposition à ceux qui interagissent préférentiellement avec des hétéroatomes. Dans le même ordre d'idées, un complexe π correspond à l'espèce formée suite à la coordination d'un fragment métallique avec les électrons π d'une insaturation.⁸⁸ Ainsi, le sel de Zeise évoqué plus tôt appartient à cette famille de composés.⁷⁶ Selon les critères du modèle de Dewar-Chat-Duncanson, l'alcène ou l'alcyne dans ces complexes est un bon donneur σ , mais un faible accepteur π . Essentiellement, la formation du complexe π entraîne une déplétion de la densité électronique au niveau de l'alcène ou de l'alcyne, ayant pour effet de le rendre électrophile et de permettre l'attaque d'un nucléophile (**Schéma 1.39**).⁸⁸ Règle générale, les fragments métalliques isolobaux avec le proton, comme Au^+ et Hg^{2+} , sont de particulièrement bons π -acides.⁸⁹ Une application d'importance d'un métal π -acide dans un procédé catalytique est l'utilisation d'un sel de Pd(II) dans l'oxydation de Wacker. Industriellement, cette réaction est responsable de la conversion de l'éthène en acétaldéhyde.⁹⁰

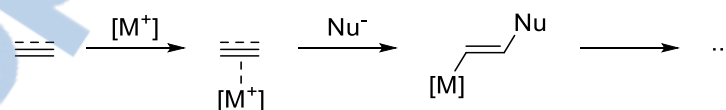


Schéma 1.39. Activation des alcènes et des alcyne par les métaux π -acides.

⁸⁷ (a) Brown, J. M.; Guiry, P. J. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 220, 249; (b) Dierkes, P.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519; (c) Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 39, 1099.

⁸⁸ Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410.

⁸⁹ Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, 21, 711.

⁹⁰ Jira, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9034.

1.3.3 Catalyse par les donneurs de liaisons hydrogène

Une liaison hydrogène est définie comme étant une interaction directionnelle à forte composante électrostatique dans laquelle il y a transfert partiel d'un hydrogène d'un donneur (XH) vers un accepteur (Y); on peut donc la concevoir comme étant intermédiaire à ce que serait une protonation de l'accepteur (**Schéma 1.40**).⁹¹

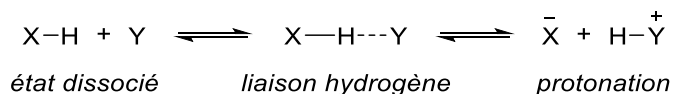


Schéma 1.40. La liaison hydrogène comme état intermédiaire du transfert d'un proton vers un accepteur.

Le pouvoir d'un composé à agir à titre de donneur de liaisons hydrogène ne corrèle toutefois pas avec son acidité, telle que définie par son pK_a ; c'est plutôt le paramètre solvatochromique α qui permet d'effectuer la comparaison entre elles de deux molécules.⁹² Par exemple, un composé inapte à donner une liaison hydrogène comme le *n*-hexane se voit attribuer une valeur de $\alpha = 0$, alors que l'eau a plutôt une valeur de $\alpha = 1,17$. On en comprend aussi que l'acide acétique ($\alpha = 1,2$) a un pouvoir comme donneur de liaisons hydrogène similaire à celui de l'eau, alors que le HFIP ($\alpha = 1,96$) est nettement supérieur. La liaison hydrogène la plus forte (163 kJ/mol)⁹³ est toutefois celle intrinsèque à l'ion bifluorure, HF_2^- , qui peut être vu comme étant constitué d'une molécule de HF et d'un fluorure tenus ensemble grâce à cette fameuse liaison hydrogène ($\text{F-H}\cdots\text{F}$).⁹⁴ Ceci n'est guère surprenant dans la mesure où l'aptitude comme accepteur de liaisons hydrogène corrèle généralement avec l'électronégativité de l'atome en jeu.⁹⁵ Toutefois, alors que l'aptitude des fluorures inorganiques à faire des liaisons hydrogène ne laisse aucun doute,

⁹¹ (a) Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619; (b) Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637.

⁹² Kamlet, M. J.; Abboud, J. L. M.; Abraham, M. H.; Taft, R. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877.

⁹³ Gronert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10258.

⁹⁴ Jeffrey, G. A. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 5517.

⁹⁵ Pauling, L. The Hydrogen Bond. In *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*, 3^e éd.; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1960, p. 449-504.

l'existence des liaisons hydrogène avec les fluorures organiques a longtemps été débattue.^{6,96} Deux récentes revues de la littérature sont parues sur le sujet et, avec l'accumulation d'évidences au cours des dernières années, celles-ci conviennent maintenant que le fluor organique peut bel et bien être engagé dans une liaison hydrogène, mais qu'il s'agit d'une interaction faible.⁹⁷ On se rappellera d'ailleurs que notre groupe a notamment exploité ces liaisons hydrogène pour activer la liaison C-F des fluorures benzyliques et permettre une réaction de Friedel-Crafts (voir **Schéma 1.9**, p. 13).³² Alors que cette transformation est effectuée dans le HFIP et que celui-ci participe à l'ionisation des premiers fluorures benzyliques, la réaction est en fait autocatalytique via la formation graduelle de HF, qui est un meilleur donneur de liaisons hydrogène. Il a également été trouvé que l'ajout d'une quantité catalytique de TFA ($\alpha = 2,38$)⁹⁸ réduit la période d'induction de la transformation en accélérant les premiers processus d'ionisation et, donc, la génération des premières molécules de HF.⁹⁹

Évidemment, la catalyse par les liaisons hydrogène peut se faire avec des accepteurs bien plus classiques que les fluorures organiques; parmi la liste figurent notamment les cétones, les aldéhydes et les imines. De même, les alcools et les acides carboxyliques ne sont pas les seuls donneurs de liaisons hydrogène que l'on puisse employer. Des enzymes, par exemple les protéases à sérine, exploitent les liaisons hydrogène dans leur mécanisme d'action.¹⁰⁰ Au niveau du laboratoire, la catalyse asymétrique est vraisemblablement le domaine qui bénéficie le plus de la catalyse par les liaisons hydrogène, avec notamment l'utilisation de thiourées chirales et de dérivés de l'acide phosphorique (**Schéma 1.41**).¹⁰¹

⁹⁶ (a) Murray-Rust, P.; Stallings, W. C.; Monti, C. T.; Prestone, R. K.; Glusker, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3206; (b) Shimoni, L.; Glusker, J. P. *Struct. Chem.* **1994**, *5*, 383; (c) Howard, J. A. K.; Hoy, V. J.; O'Hagan, D.; Smith, G. T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12613; (d) Dunitz, J. D.; Taylor, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 89; (e) Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 565.

⁹⁷ (a) Schneider, H.-J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1381; (b) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Paquin, J.-F. *Synthesis* **2015**, 306.

⁹⁸ Marcus, Y. *J. Solution Chem.* **1991**, *20*, 929.

⁹⁹ Hemelaere, R.; Champagne, P. A.; Desroches, J.; Paquin, J.-F. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *190*, 1.

¹⁰⁰ Cleland, W. W.; Frey, P. A.; Gerlt, J. A. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 25529.

¹⁰¹ (a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289; (b) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520; (c) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713; (d) Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20678; (e) Wennemers, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12036.

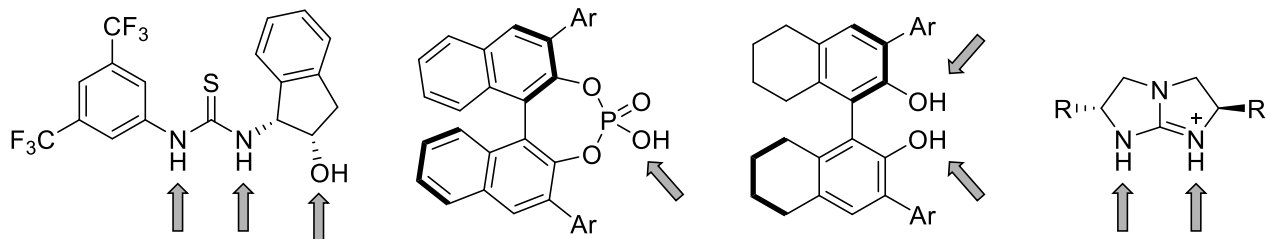


Schéma 1.41. Identification des sites donneurs de liaisons hydrogène de quelques catalyseurs employés en synthèse asymétrique.

1.4 Réactions communes servant de sources d'inspiration

Pour développer de nouvelles transformations en chimie des composés organofluorés, on peut généralement s'inspirer de la chimie déjà établie pour les composés analogues non fluorés pour ensuite adapter le système. Les modes réactionnels détaillés ci-après sont ceux qui s'avéreront d'intérêt pour la présente thèse.

1.4.1 Réaction de Tsuji-Trost

Dans l'essor des réactions catalysées au palladium s'est développée la réaction de Tsuji-Trost, soit la substitution nucléophile de composés allyliques via le passage par un complexe π -allyle. Alors que les premiers travaux portaient sur la substitution de chlorures allyliques par les malonates et les β -cétoesters à l'aide d'une quantité stœchiométrique de palladium,¹⁰² la gamme de nucléophiles s'est depuis nettement élargie et les substrats classiques sont désormais les acétates et les carboxylates allyliques (**Schéma 1.42**).¹⁰³

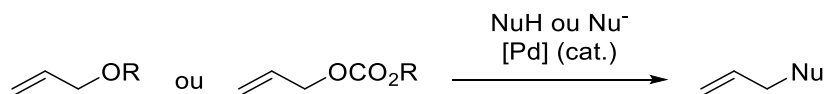


Schéma 1.42. Représentation générique d'une réaction de Tsuji-Trost classique.

¹⁰² (a) Tsuji, J.; Takahashi, H; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387; (b) Trost, B. M.; Fullerton, T. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292.

¹⁰³ Tsuji, J. The Tsuji-Trost Reaction and Related Carbon-Carbon Bond Formation Reactions: Overview of the Palladium-Catalyzed Carbon-Carbon Bond Formation via π -Allylpalladium and Propargylpalladium Intermediates. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. 2; Negishi, E.-i., éd.; Wiley: New York, 2002, p. 1669-1687.

D'un point de vue mécanistique (**Schéma 1.43**),¹⁰³ la réaction s'amorce par la coordination d'une espèce de palladium(0) et du substrat allylique via l'alcène, suivie de l'addition oxydante dans le lien C-X pour former un π -allylpalladium(II), laquelle se fait avec inversion de la stéréochimie. L'attaque du nucléophile à l'une des extrémités de l'allyle¹⁰⁴ peut ensuite s'effectuer selon deux mécanismes différents, suivant que le nucléophile est plutôt considéré mou ($pK_a < 25$) ou dur ($pK_a > 25$).¹⁰⁵ En général, les nucléophiles mous procèdent via une attaque directe sur le fragment allylique sur la face opposée au métal, ce qui provoque une rétention globale de la stéréochimie.¹⁰⁶ Pour ce qui est des nucléophiles durs, ceux-ci font d'abord une transmétallation, puis une élimination réductrice permet leur introduction sur la face de l'allyle initialement occupée par le métal, d'où une inversion globale de la stéréochimie.¹⁰⁷ Enfin, la décomplexation du métal libère le produit attendu et régénère le catalyseur. Bien souvent, le catalyseur de palladium est stabilisé par la présence de phosphines comme ligand et l'emploi de ligands chiraux permet une induction asymétrique.¹⁰⁸

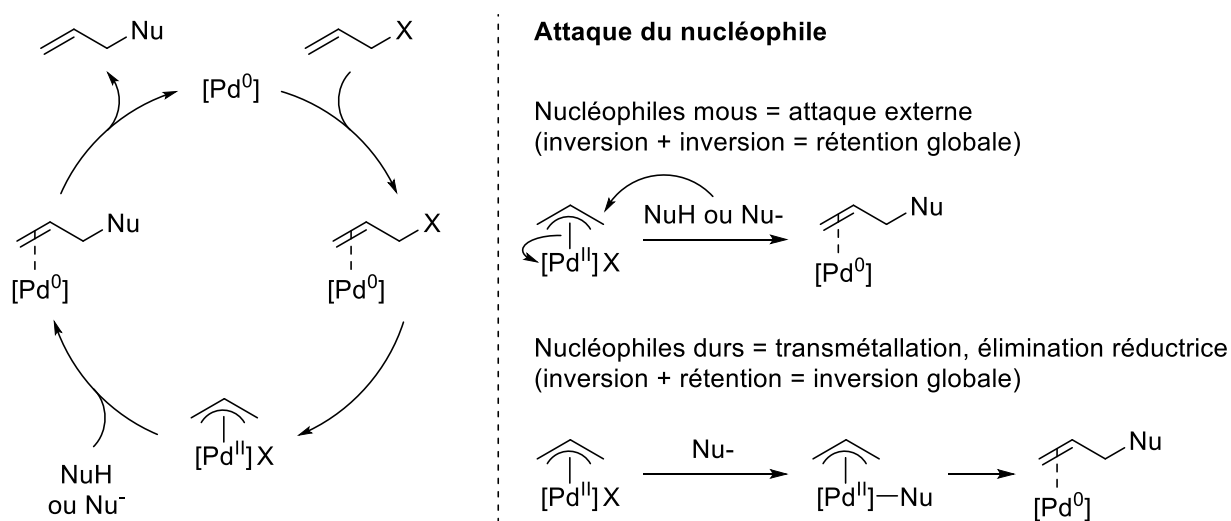


Schéma 1.43. Mécanisme simplifié de la réaction de Tsuji-Trost.

¹⁰⁴ Davies, S. G.; Green, M. L. H.; Mingos, D. M. P. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3047.

¹⁰⁵ Trost, B. M.; Thaisrivongs, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14092.

¹⁰⁶ Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3215.

¹⁰⁷ Matsushita, H.; Negishi, E.-i. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 160.

¹⁰⁸ (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395; (b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921; (c) Trost, B. M.; Zhang, T.; Sieber, J. D. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427; (d) Grange, R. L.; Clizbe, E. A.; Evans, P. A. *Synthesis* **2016**, *48*, 2911.

Au sens large, et au vu des nouvelles avancées, la réaction de Tsuji-Trost peut désormais être considérée comme étant simplement la substitution nucléophile d'un électrophile allylique catalysée par un métal. En effet, d'autres métaux peuvent être employés dans cette transformation, notamment le molybdène, le tungstène, l'iridium, le rhodium, le ruthénium, le platine, le nickel, le cuivre, le fer et le cobalt, et leur utilisation peut permettre d'accéder à des régiosélectivités différentes.¹⁰⁹ Par exemple, alors que les réactions catalysées au palladium favorisent l'introduction du nucléophile à l'extrémité la moins encombrée du π -allyle pour donner des produits linéaires, l'iridium mène plutôt à l'obtention de produits branchés (**Schéma 1.44**).

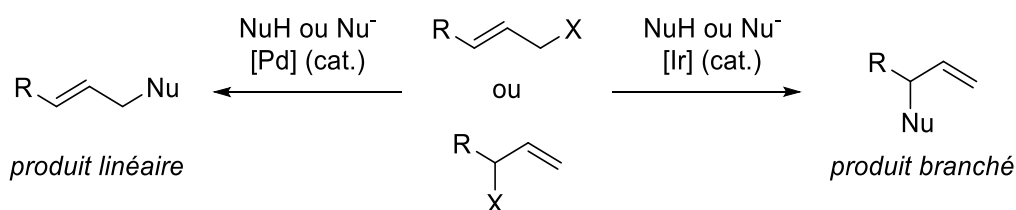


Schéma 1.44. Complémentarité de la régiosélectivité des substitutions allyliques catalysées au palladium et à l'iridium.

1.4.2 Réaction de substitution nucléophile bimoléculaire

La réaction de substitution nucléophile bimoléculaire (S_N2) est la transformation résultant de l'attaque d'un nucléophile sur un carbone avec éjection simultanée d'un groupement partant attaché à ce même carbone.⁴² L'approche du nucléophile se fait à 180° du groupement partant, ce qui cause une inversion de Walden au niveau du carbone via le passage par un état de transition linéaire (**Schéma 1.45**).

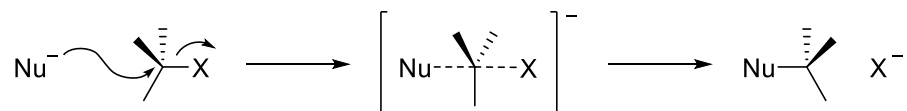


Schéma 1.45. Mécanisme de la réaction de S_N2 .

¹⁰⁹ Liu, W.-B.; Xia, J.-B.; You, S.-L. Iridium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitutions. In *Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis*; Kazmaier, U., éd.; Springer: Berlin, Heidelberg, Allemagne, 2011, p. 155-207.

Les membres de la série des halogènes figurent parmi les groupements partants les plus communs pour la réaction de S_N2 , exception faite du fluorure. D'ailleurs, les meilleurs nucléofuges sont les bases conjuguées d'acides forts, une notion qui explique que I^- , Br^- et Cl^- sont de bons groupements partants, mais pas F^- . La S_N2 est également grandement affectée par le niveau de substitution du carbone porteur du groupement partant, celle-ci n'était généralement possible que pour les substrats primaires et secondaires. Pour les substrats tertiaires, la dissociation du groupement partant précède l'attaque du nucléophile; on parle alors d'une réaction de substitution nucléophile unimoléculaire (S_N1). Les réactions de substitution nucléophile sont également en compétition avec les réactions d'élimination, lesquelles sont favorisées lorsque le nucléophile est trop basique ou trop encombré. Il s'agit par ailleurs d'une réaction secondaire fréquente lors de la substitution nucléophile des fluorures aliphatiques.¹¹⁰ D'ordre général, la réaction de S_N2 sera favorisée si un solvant aprotique polaire est employé.

Si le groupement partant est en position allylique, le mécanisme peut prendre une tangente un peu différente : c'est ce que l'on appellera une réaction de substitution nucléophile bimoléculaire avec réarrangement allylique (S_N2').⁴² Ici, l'attaque du nucléophile se fait sur le carbone en γ du groupement partant, c'est-à-dire à l'extrémité de l'alcène, ce qui entraîne la migration de la double liaison et l'éjection du groupement partant (**Schéma 1.46**). Généralement, l'attaque se produit préférentiellement en *syn* du groupement partant plutôt qu'en *anti*. Alors que la S_N2 et la S_N2' sont en compétition, la présence d'encombrement stérique au niveau du groupement partant tend à favoriser la S_N2' . Parallèlement, la réaction d'élimination-1,4, quoique possible, est somme toute rare.¹¹⁰ Enfin, on peut noter que la S_N2' et la réaction de Tsuji-Trost donnent accès à des produits similaires.

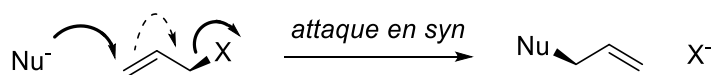


Schéma 1.46. Mécanisme de la réaction de S_N2' .

¹¹⁰ Zaragoza Dörwald, F. Aliphatic Nucleophilic Substitutions: Problematic Electrophiles. In *Side Reactions in Organic Synthesis: A Guide to Successful Synthesis Design*; Wiley-VCH: Weinheim, Allemagne, 2004, p. 59-141.

1.4.3 Alkylation de Friedel-Crafts

L'alkylation de Friedel-Crafts¹¹¹ appartient à la famille des réactions de substitution électrophile aromatique et permet d'introduire un fragment alkyle sur un noyau aromatique là où il y a avait précédemment un hydrogène. L'électrophile est trappé par le composé aromatique pour donner un ion arénium, qui perd ensuite un proton pour retrouver l'aromaticité (**Schéma 1.47**). L'électrophile en question est classiquement formé via l'interaction d'un halogénure d'alkyle et d'un acide de Lewis, souvent le AlCl_3 – c'était d'ailleurs le cas dans la préparation du 2-phénylpentane rapportée par Friedel et Crafts en 1887, via le réarrangement de l'électrophile au carbocation secondaire (**Schéma 1.48**).¹¹²

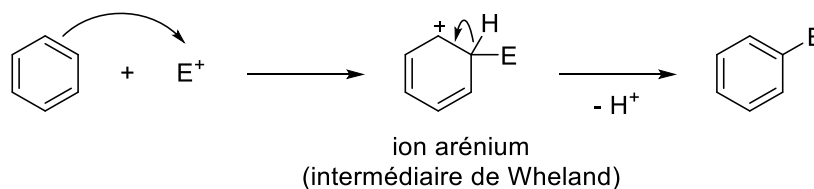


Schéma 1.47. Mécanisme général des substitutions électrophiles aromatiques.



Schéma 1.48. Premier exemple d'une réaction de Friedel-Crafts.

La transformation est possible avec des substrats aliphatiques, benzyliques, allyliques et propargyliques; l'important est qu'un électrophile fortement activé, voire carrément un carbocation, puisse se former. Les halogénures ne sont donc pas les seuls substrats que l'on puisse songer employer.¹¹³ Par exemple, des alcènes peuvent être utilisés si un acide de Brønsted assez fort pour forcer leur protonation est présent dans le milieu réactionnel. Plus

¹¹¹ (a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Electrophilic Aromatic Substitution. In *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New-York, 2001, p. 547-580; (b) Smith, M. B.; March, J. Aromatic Substitution, Electrophilic. In *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6^e éd.; Wiley: Hoboken, NJ, 2006, p. 657-751.

¹¹² Friedel, C.; Crafts, J. M. *J. Chem. Soc.* **1877**, 32, 725.

¹¹³ Rueping, M.; Nachtsheim, B. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 6.

récemment, des alcools ont également été employés comme agents alkylants dans des réactions de Friedel-Crafts. L'emploi d'électrophiles allyliques et propargyliques peut toutefois poser problème sachant qu'une isomérisation du carbocation initialement généré mène à l'obtention d'un mélange de régioisomères.

L'un des problèmes de l'alkylation de Friedel-Crafts, toutefois, est que le produit final de la réaction est plus nucléophile que le produit initial, ce qui entraîne de la polyalkylation. Pour cette raison, il est fréquent que la réaction soit effectuée en présence d'un large excès de l'arène de départ. Si des groupements sont initialement présents sur le noyau aromatique, la polyalkylation peut être limitée par leur encombrement stérique. Un souci supplémentaire se pose toutefois dès qu'il y a d'autres substituants : celui de la régiosélectivité de l'alkylation (**Figure 1.3**). Prenons pour exemple un arène monosubstitué : le fragment alkyle peut alors s'installer en position *ortho*, *méta* ou *para* et la sélectivité envers l'une de celles-ci est fortement dépendante de la nature du substituant. En effet, une fois ses effets inductifs (*I*) et de résonance (*R*) pris en compte, un caractère *ortho/para*-directeur ou *méta*-directeur lui sera attribué. Les substituants électroattracteurs (*-I*, *-R*) favorisent la substitution en *méta*, tandis que les substituants électrodonneurs (*+I*, *+R*) priorisent la substitution en *ortho* et en *para*. Pour les halogènes, lesquels sont électroattracteurs par effet inductif (*-I*), mais électrodonneurs par effet de résonance (*+R*), c'est finalement la substitution en *ortho* et en *para* qui est préférentielle. Enfin, rajoutons que dans la mesure où l'arène joue le rôle de nucléophile, le substituant aura un effet activant ou désactivant selon qu'il enrichit ou appauvrit le cycle aromatique en électrons.

	<table border="0"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Effet électronique</th> <th style="text-align: left;">Effet directeur</th> <th style="text-align: left;">Effet cinétique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;"><i>-R</i></td> <td style="text-align: left;"><i>o/p</i></td> <td style="text-align: left;">désactivant</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;"><i>-I</i></td> <td style="text-align: left;"><i>o/p</i></td> <td style="text-align: left;">désactivant</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;"><i>-I</i>, <i>+R</i> (halogènes)</td> <td style="text-align: left;"><i>o/p</i></td> <td style="text-align: left;">désactivant</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;"><i>+I</i></td> <td style="text-align: left;"><i>m</i></td> <td style="text-align: left;">activant</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;"><i>+R</i></td> <td style="text-align: left;"><i>m</i></td> <td style="text-align: left;">activant</td> </tr> </tbody> </table>	Effet électronique	Effet directeur	Effet cinétique	<i>-R</i>	<i>o/p</i>	désactivant	<i>-I</i>	<i>o/p</i>	désactivant	<i>-I</i> , <i>+R</i> (halogènes)	<i>o/p</i>	désactivant	<i>+I</i>	<i>m</i>	activant	<i>+R</i>	<i>m</i>	activant
Effet électronique	Effet directeur	Effet cinétique																	
<i>-R</i>	<i>o/p</i>	désactivant																	
<i>-I</i>	<i>o/p</i>	désactivant																	
<i>-I</i> , <i>+R</i> (halogènes)	<i>o/p</i>	désactivant																	
<i>+I</i>	<i>m</i>	activant																	
<i>+R</i>	<i>m</i>	activant																	

Figure 1.3. Effet des substituants de l'arène sur la régiochimie et la cinétique de l'alkylation de Friedel-Crafts.

1.4.4 Réaction d'hydratation d'alcynes

L'hydratation des alcynes peut se faire en milieu aqueux sous l'action d'un acide protique. Ici, l'hydratation se fait suivant la règle de Markovnikov pour d'abord générer un énol qui tautomérise ensuite à la cétone correspondante. Un sel de mercure(II) est souvent ajouté au mélange réactionnel pour agir à titre de catalyseur acide de Lewis plus apte à activer l'alcyne qu'un acide protique (**Schéma 1.49**).¹¹⁴ Il s'agit de l'analogie de la réaction d'oxymercuration bien connue pour les alcènes, à la seule différence que la démercuration est ici spontanée plutôt que de nécessiter l'emploi d'un agent réducteur. Afin d'obtenir le produit d'hydratation anti-Markovnikov, on peut également dresser une analogie avec la chimie des alcènes et le faire indirectement en procédant à une séquence d'hydroboration et d'oxydation (**Schéma 1.50**).¹¹⁵ Toutes ces réactions mènent toutefois à un mélange de régioisomères là où une discrimination claire des deux chemins réactionnels n'est pas possible.

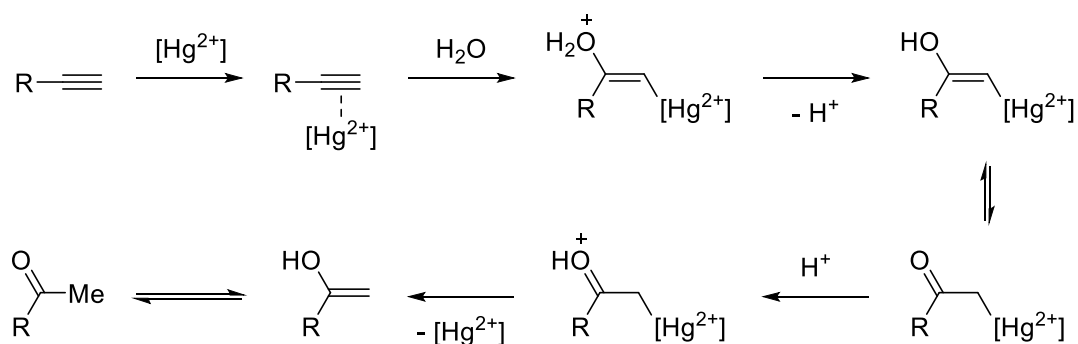


Schéma 1.49. Mécanisme de l'hydratation d'un alcyne par oxymercuration.

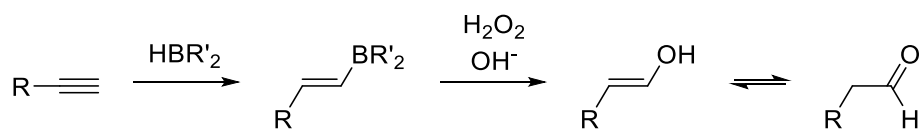
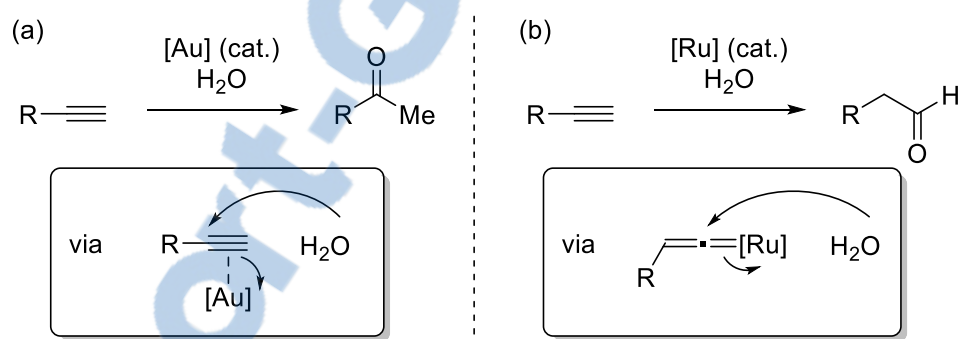


Schéma 1.50. Hydratation indirecte d'un alcyne par hydroboration/oxydation.

¹¹⁴ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Electrophilic Addition to Alkenes. In *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New-York, 2001, p. 503-522.

¹¹⁵ Oestreich, M. Synthesis by Hydration of Alkynes. In *Science of Synthesis*; Brückner, R., éd.; Thieme: Stuttgart, 2006, vol. 25, p. 199-212.

L'utilisation de métaux pour catalyser la réaction d'hydratation d'alcynes est un champ d'intérêt qui génère beaucoup d'activité, le souhait étant de se débarrasser des sels de mercure(II). Une variété de métaux ont été employés¹¹⁶ et, quoique des métaux plus verts et moins onéreux comme le fer¹¹⁷ et le cuivre^{116,118} peuvent mener à la réactivité désirée, les meilleurs succès proviennent de catalyseurs basés sur le platine (Pt(II)) et sur l'or (Au(I), Au(III)).^{88,116} Leur avantage est leur propension à activer sélectivement les alcynes en agissant comme π -acides, cette préférence étant attribuable à des effets relativistes.¹¹⁹ Alors que ces métaux sont connus pour favoriser la formation du produit Markovnikov (**Schéma 1.51a**), l'obtention d'un mélange de régioisomères reste problématique lors de l'hydratation des alcynes internes.¹²⁰ Des catalyseurs basés sur le ruthénium ont pour leur part été employés afin de plutôt favoriser la formation du produit anti-Markovnikov (**Schéma 1.51b**).¹²¹ L'isomérisation du complexe π initialement formé au vinylidène correspondant préalablement à l'addition de l'eau serait responsable de cette sélectivité.



¹¹⁶ Hintermann, L.; Labonne, A. *Synthesis* **2008**, 1121.

¹¹⁷ (a) Wu, X.-F.; Bezier, D.; Darcel, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 367; (b) Cabrero-Antonio, J. R.; Leyva-Peréz, A.; Corma, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 11107; (c) Park, J.; Yeon, J.; Lee, P. H.; Lee, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4414; (d) Bassetti, M.; Ciceri, S.; Lancia, F.; Pasquini, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1608.

¹¹⁸ (a) Jha, M.; Shelke, G. M.; Pericherla, K.; Kumar, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4814; (b) Hassam, M.; Li, W.-S. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2719; (c) Mei, Q.; Liu, H.; Hou, M.; Liu, H.; Han, B. *New J. Chem.* **2017**, 41, 6290.

¹¹⁹ (a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, 446, 395; (b) Pernpointner, M.; Hashmi, A. S. K. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, 5, 2717; (c) Leyva-Peréz, A.; Corma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 614.

¹²⁰ Goodwin, J. A.; Aponick, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8730.

¹²¹ (a) Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2867; (b) Suzuki, T.; Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 735; (c) Grotjahn, D. B.; Lev, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12232; (d) Labonne, A.; Kribber, T.; Hintermann, L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5853.

Schéma 1.51. Complémentarité de la régiosélectivité de réactions d'hydratation d'alcynes terminaux catalysées à l'or et au ruthénium.

La réaction d'hydratation d'alcynes ne nécessite pas d'être effectuée en milieu strictement aqueux. Notamment, un co-solvant organique peut être ajouté afin d'aider à la solubilisation du substrat. La réaction peut également se faire en présence d'un alcool plutôt qu'en présence d'eau; on parle alors d'une réaction d'hydroalkoxylation et les produits directs de cette transformation sont des éthers d'énol ou des acétals (**Schéma 1.52**).^{88,116} La présence d'eau, même à l'état de traces, peut être suffisante pour ensuite forcer leur hydrolyse au composé carbonylé correspondant. Une autre option est de tout simplement procéder à leur hydrolyse dans une étape subséquente. Le problème de régiosélectivité reste toutefois présent si la transformation est effectuée sur un alcyne interne dissymétrique.

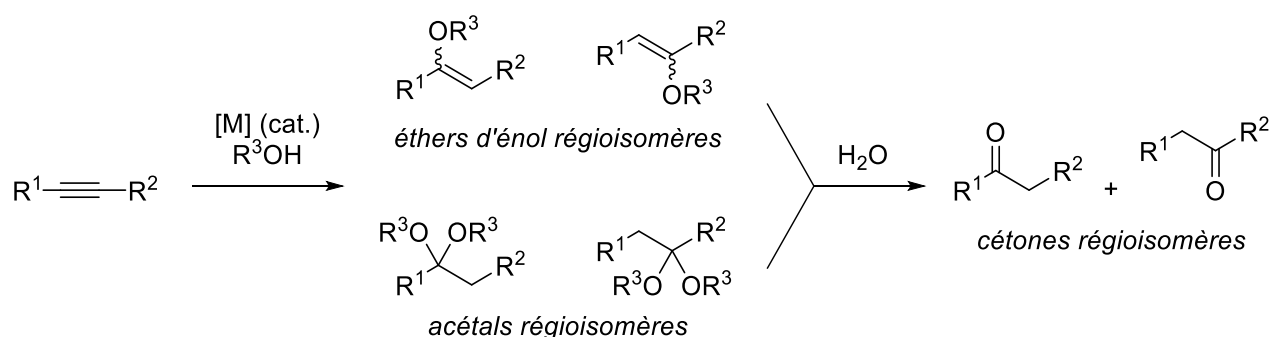


Schéma 1.52. Hydratation d'un alcyne par le biais d'une réaction d'hydroalkoxylation.

1.5 Objectifs de la thèse

La présente thèse se concentrera sur le développement de nouvelles transformations des composés organofluorés faisant, dans la majeure partie des cas, intervenir des concepts de catalyse. Les substrats à l'étude sont les fluorures allyliques et les fluorures propargyliques, les deux axes principaux étant le bris du lien C-F de ces motifs et/ou l'élaboration de ces composés afin d'obtenir un nouveau motif fluoré. Une mise en contexte plus précise relative à chacun des projets sera effectuée à même leurs chapitres respectifs.

1.5.1 Préparation de monofluoroalcènes au départ de fluorures allyliques

Notre groupe a montré depuis un certain temps déjà que les 3,3-difluoropropènes sont des précurseurs de choix pour la préparation des monofluoroalcènes β -substitués. Dans un premier cas, l'utilisation de nucléophiles lithiés était nécessaire (voir **Schéma 1.26**, p. 24).⁵⁸ Ceux-ci s'avèrent cependant très basiques, ce qui limite la compatibilité des réactifs avec plusieurs groupements fonctionnels. La substitution de type Tsuji-Trost développée par notre groupe ne permettait quant à elle que l'utilisation d'amines aliphatiques comme nucléophiles au moment d'entamer ces travaux (voir **Schéma 1.25**, p. 23).⁵⁶ Nous souhaitons donc développer un système catalytique pour la préparation des monofluoroalcènes β -substitués qui présenterait une généralité accrue, autant en regard de la gamme de nucléophiles pouvant être employés qu'en termes des groupements fonctionnels tolérés (**Schéma 1.53a**). À cet effet, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de catalyseurs de platine et de nickel. L'étendue de ces travaux est présentée au chapitre 2.¹²² Des difficultés rencontrées au cours de ces travaux nous auront ensuite motivés à explorer la chimie des 3-chloro-3-fluoropropènes, substrats pour lesquels la substitution se fait via une simple $S_{N2'}$ (**Schéma 1.53b**). Ces travaux sont détaillés au chapitre 3.¹²³ Enfin, au cours d'un stage en France où nous souhaitons jumeler la chimie du bore et celle du fluor, nous avons exploré l'utilisation de nucléophiles borylés, notamment pour la préparation de β -borylmonofluoroalcènes (**Schéma 1.53c**). L'étendue de ces travaux préliminaires constitue le chapitre 4 de la thèse.

¹²² Hamel, J.-D.; Drouin, M.; Paquin, J.-F. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *174*, 81.

¹²³ Hamel, J.-D.; Cloutier, M.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1852.

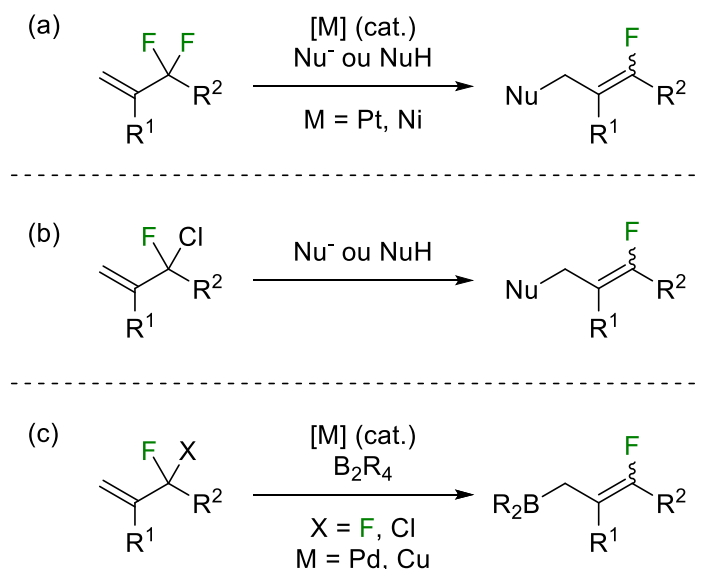


Schéma 1.53. Préparation de monofluoroalcènes β -substitués au départ de fluorures allyliques.

1.5.2 Activation C-F des fluorures propargyliques permise par les liaisons hydrogène

L'activation du lien C-F par les liaisons hydrogène est un procédé qui a amplement été étudié par notre groupe, particulièrement dans le cadre de réactions de Friedel-Crafts, mais uniquement sur des substrats benzyliques (voir **Schéma 1.9**, p. 13).^{32,99} Nous nous sommes donc intéressés à reprendre le lot de connaissances que nous avons déjà pour maintenant étendre cette réactivité à une autre classe de fluorures activés, soit les monofluorures propargyliques (**Schéma 1.54**). Ceux-ci nous ont paru être les meilleurs substrats à essayer dans cette transformation pour deux raisons : 1) les substrats propargyliques sont moins prompts à donner des produits de réarrangement que les substrats allyliques et 2) le lien C-F des monofluorures est plus facile à rompre que celui des polyfluorures. Cette transformation représenterait le premier exemple de l'activation du lien C-F des fluorures propargyliques et montrerait encore une fois qu'une telle activation est permise par l'interaction faible qu'est une liaison hydrogène. Les efforts derrière le développement de cette réaction sont présentés au chapitre 5.¹²⁴

¹²⁴ Hamel, J.-D.; Beaudoin, M.; Cloutier, M.; Paquin, J.-F. *Synlett* **2017**, 2823.

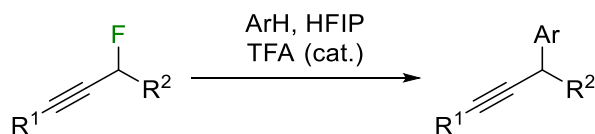


Schéma 1.54. Arylation des monofluorures propargyliques.

1.5.3 Hydratation et hydroalkoxylation des *gem*-difluorures propargyliques

Le dernier volet de la thèse concerne le développement d'une nouvelle méthode de synthèse permettant l'addition de nucléophiles oxygénés sur les *gem*-difluorures propargyliques, principalement pour l'hydratation et l'hydroalkoxylation de la triple liaison. Ces travaux ont été partiellement publiés¹²⁵ et figurent au chapitre 6. Nous avons préconisé l'emploi d'un catalyseur d'or dans cette réaction et avons centré nos efforts sur la réactivité d'alcynes internes. Nous avons émis l'hypothèse que le fragment difluorométhylène (CF₂) permettrait, en vertu de son fort effet électroattracteur, d'induire une claire préférence pour l'attaque du nucléophile sur le carbone distal par rapport au fragment CF₂. L'hydratation des *gem*-difluorures propargyliques mènerait donc à la formation de 3,3-difluorocétones (**Schéma 1.55a**), alors qu'une réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire mènerait à la formation d'éthers d'énol cycliques *gem*-difluorés (**Schéma 1.55b**) similaires à ceux préparés déjà par Hammond par catalyse à l'argent (voir **Schéma 1.35**, p. 29).⁷⁴ Un des défis est de parfaitement contrôler les conditions réactionnelles afin d'éviter des réactions secondaires. En effet, on peut notamment s'attendre à ce que l'élimination de HF soit un processus compétitif, particulièrement dans le cas des 3,3-difluorocétones alors que ceci mènerait à des β -fluoroénones.

¹²⁵ Hamel, J.-D.; Hayashi, T.; Cloutier, M.; Savoie, P. R.; Thibeault, O.; Beaudoin, M.; Paquin, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9830.

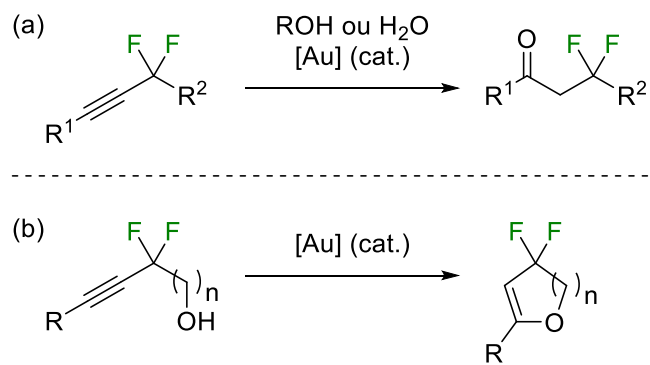


Schéma 1.55. Addition de nucléophile oxygénés sur les *gem*-difluorures propargyliques par catalyse à l'or.

Chapitre 2 :

Préparation de monofluoroalcènes par substitution allylique métallocatalysée des 3,3-difluoropropènes

2.1 Introduction

Les peptides et les protéines sont, au cours des dernières années, devenus des candidats de choix comme médicaments en vertu de leur capacité à donner une action ciblée et efficace.¹²⁶ Cependant, ceux-ci ne sont que très rarement administrés par voie orale, car ils sont rapidement dégradés dans l'estomac par hydrolyse des amides par les peptidases, ce qui s'associe à une perte drastique de leur activité.¹²⁷ L'administration dite « parentérale » doit donc être privilégiée, soit généralement par voie intraveineuse. Or, du point de vue du patient, surtout dans le cas d'un traitement quotidien, l'administration par voie orale est hautement préférable.¹²⁸ La stabilité de ces peptides dans le tractus gastro-intestinal pourrait être augmentée en remplaçant certaines des liaisons peptidiques par un motif non hydrolysable, par exemple le monofluoroalcène.^{16a,129} Ces nouveaux composés sont appelés des pseudo-peptides et leur utilité n'est plus à démontrer. Cette stratégie a notamment été mise à l'œuvre dans l'élaboration d'un composé actif à titre d'inhibiteur de fusion du VIH (Figure 2.1).¹³⁰

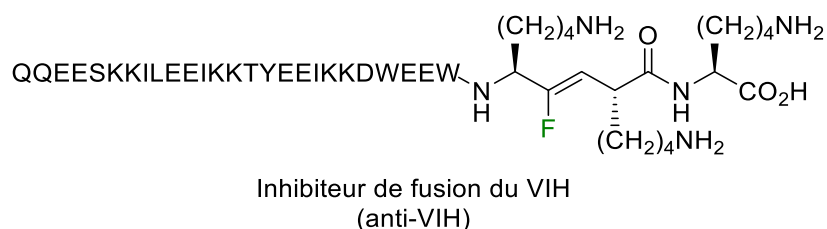


Figure 2.1. Exemple d'un pseudo-peptide bioactif basé sur un monofluoroalcène.

¹²⁶ Morishita, M.; Peppas, N. A. *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 905.

¹²⁷ Fix, J. A. *Pharm. Res.* **1996**, *13*, 1760.

¹²⁸ Hamman, J. H.; Enslin, G. M.; Kotzé, A. F. *BioDrugs* **2005**, *19*, 165.

¹²⁹ Drouin, M.; Paquin, J.-F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2637.

¹³⁰ Oishi, S.; Kamitani, H.; Kodera, Y.; Watanabe, K.; Kobayashi, K.; Narumi, T.; Tomita, K.; Ohno, H.; Naito, T.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Fujii, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872.

Le choix du monofluoroalcène comme isostère de la liaison amide, outre le fait qu'il soit non hydrolysable, s'explique par la forte analogie qui existe entre les deux motifs, autant sur le plan structural qu'électronique (**Figure 2.2**).¹³¹

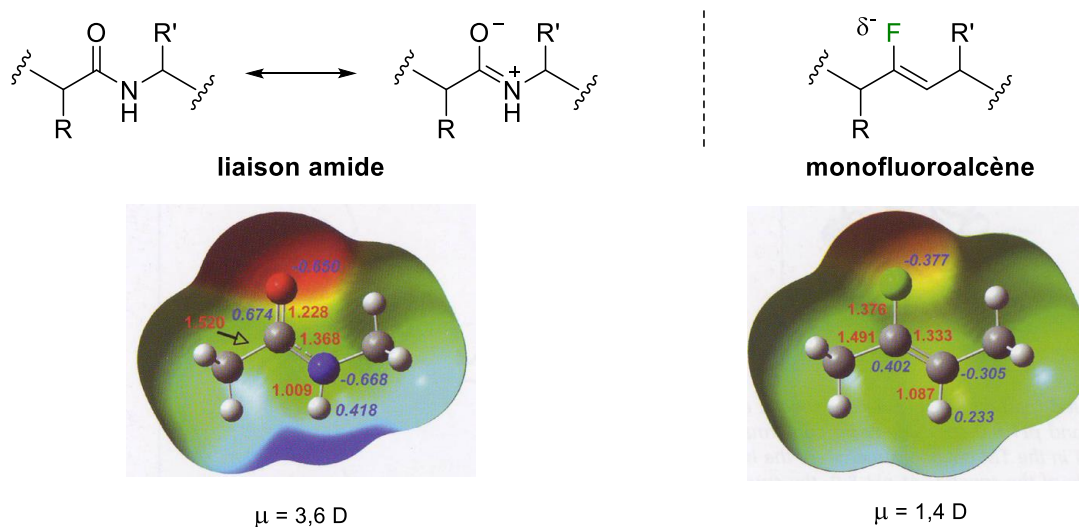


Figure 2.2. Comparaison de la liaison amide et du monofluoroalcène. Figure adaptée de la référence 131a.

D'abord d'un point de vue structural, la liaison amide et le monofluoroalcène présentent une taille similaire (amide : C=O = 1,228 Å, C-N = 1,368 Å; fluoroalcène : C-F = 1,376 Å, C=C = 1,333 Å) de même qu'un certain niveau de rigidité. Cette rigidité s'explique d'une part par la liaison double C=C présente dans le monofluoroalcène et d'autre part par la liaison C-N qui présente un caractère double dans l'hybride de résonance des amides, attribuable à la contribution de la forme limite de résonance de type imidate zwitterionique. D'un point de vue électronique, on remarquera la présence d'une forte densité électronique centrée respectivement sur l'atome d'oxygène et l'atome de fluor des deux motifs. Quoique de module nettement inférieur à celui de la liaison amide, le vecteur de polarité global du monofluoroalcène présente cependant la même orientation. De plus, le monofluoroalcène

¹³¹ (a) Yamazaki, T.; Taguchi, T.; Ojima, I. Unique Properties of Fluorine and their Relevance to Medicinal Chemistry and Chemical Biology. In *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Ojima, I., éd.; Wiley: Chichester, Grande-Bretagne, 2009, 1-46; (b) Taguchi, T.; Yanai, H. Fluorinated Moieties for Replacement of Amide and Peptide Bonds. In *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Ojima, I., éd.; Wiley: Chichester, Grande-Bretagne, 2009, 257-290.

conserve l'aptitude à faire une liaison hydrogène par le biais de l'atome du fluor.^{97b} Prises ensemble, ces propriétés électroniques font du monofluoroalcène un isostère de la liaison amide plus fidèle qu'un simple alcène.^{131,132} Les monofluoroalcènes *Z* miment la forme transoïde de la liaison amide, alors que les monofluoroalcènes *E* agissent à titre d'analogues figés du conformère cisoïde.¹³³ D'ordre général, en plus de leur application dans les pseudopeptides, les monofluoroalcènes sont fréquemment employés en chimie médicinale,^{65a,131,134} mais aussi en chimie des matériaux.¹³⁵

L'intérêt pour les molécules présentant un monofluoroalcène dans leur structure est la motivation derrière le développement de méthodes plus efficaces pour leur préparation. Plusieurs approches peuvent être considérées et notre groupe de recherche a établi une liste exhaustive de toutes les méthodes existantes pour la synthèse des monofluoroalcènes, autant pour les monofluoroalcènes di-, tri- et tétrasubstitués.¹⁶ Alors que certaines voies de synthèse reposent sur l'utilisation de précurseurs préalablement fluorés, d'autres méthodes voient le lien C-F se construire au cours du processus (**Schéma 2.1**).

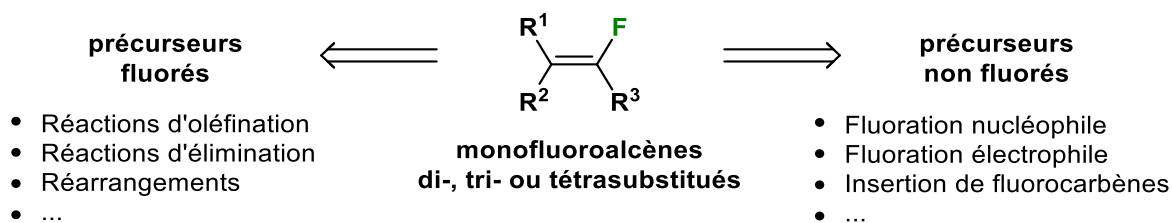


Schéma 2.1. Voies de synthèse des monofluoroalcènes.

¹³² Abraham, R. J.; Ellison, S. L. R.; Schonholzer, P.; Thomas, W. A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2101.

¹³³ Joseph, A. P.; Srinivasan, N.; de Brevern, A. G. *Amino Acids* **2012**, *43*, 1369.

¹³⁴ Pour quelques exemples, voir : (a) Sciotti, R. J.; Pliushchev, M.; Wiedeman, P. E.; Balli, D.; Flamm, R.; Nilius, A. M.; Marsh, K.; Stolarik, D.; Jolly, R.; Ulrich, R.; Djuric, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2121; (b) Deng, T.; Shan, S.; Li, Z.-B.; Wu, Z.-W.; Liao, C.-Z.; Ko, B.; Lu, X.-P.; Cheng, J.; Ning, Z.-Q. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 1192; (c) Asahina, Y.; Iwase, K.; Iinuma, F.; Hosaka, M.; Ishizaki, T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3194; (d) Couve-Bonnaire, S.; Cahard, D.; Pannecoucke, X. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151; (e) Dutheuil, G.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290; (f) Edmondson, S. D.; Wei, L.; Xu, J.; Shang, J.; Xu, S.; Pang, J.; Chaudhary, A.; Dean, D. C.; He, H.; Leitinger, B.; Lyons, K. A.; Patel, R. A.; Patel, S. B.; Scapin, G.; Wu, J. K.; Beconi, M. G.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2409; (g) Osada, S.; Sano, S.; Ueyama, M.; Chuman, Y.; Kodama, H.; Sakaguchi, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 605.

¹³⁵ Pour quelques exemples, voir : (a) Babudri, F.; Farinola, G. M.; Naso, F.; Ragni, R. *Chem. Commun.* **2007**, 1003; (b) Babudri, F.; Cardone, A.; Farinola, G. M.; Martinelli, C.; Mendichi, R.; Naso, F.; Striccoli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1977.

Notre laboratoire s'intéresse à la préparation de fluoroalcènes depuis plusieurs années déjà. La première approche ayant été développée repose sur la fonctionnalisation de *gem*-difluoroalcènes pour éventuellement mener à des dérivés de la famille des β -fluorostyrènes (Schéma 2.2).¹³⁶ Une des variantes de cette voie de synthèse aura permis la préparation d'une série d'analogues fluorés du Tamoxifène,¹³⁷ lequel est un modulateur des récepteurs de l'œstrogène utilisé en première ligne dans le traitement des cancers du sein hormonodépendants.¹³⁸

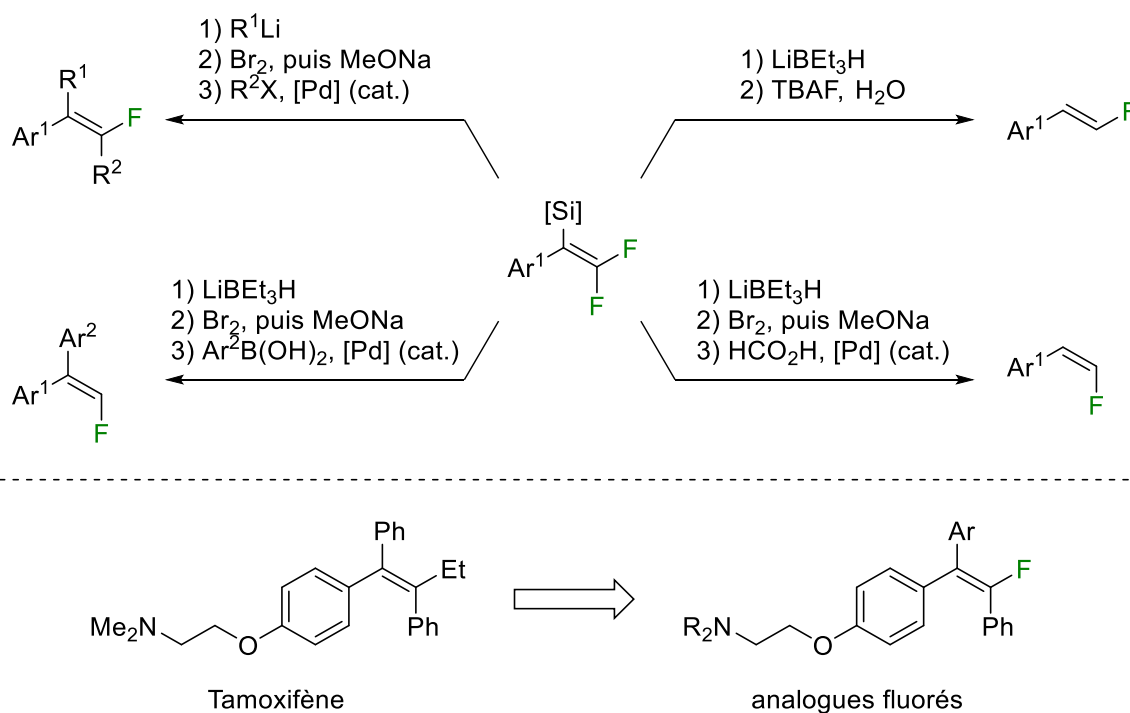


Schéma 2.2. Contributions de notre laboratoire relatives à la synthèse de β -fluorostyrènes à partir d'alcènes *gem*-difluorés et application à la synthèse d'analogues du Tamoxifène.

¹³⁶ (a) Landelle, G.; Champagne, P. A.; Barbeau, X.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 681; (b) Landelle, G.; Turcotte-Savard, M.-O.; Marterer, J.; Champagne, P. A.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5406; (c) Landelle, G.; Turcotte-Savard, M.-O.; Angers, L.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1568.

¹³⁷ (a) Malo-Forest, B.; Roy, J.-A.; Paquin, J.-F. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *145*, 77; (b) Malo-Forest, B.; Landelle, G.; Roy, J.-A.; Lacroix, J.; Gaudreault, R. C.; Paquin, J.-F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1712.

¹³⁸ (a) Grainger, D. J.; Metcalfe, J. C. *Nat. Med.* **1996**, *2*, 381; (b) Vogel, C. L. *Anti-Cancer Drugs* **2003**, *14*, 265; (c) Jordan, V. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 883; (d) Jordan, V. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1081; (e) Bai, Z.; Gust, R. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2009**, *342*, 133; (e) Davies, C.; Godwin, J.; Gray, R.; Clarke, M.; Cutter, D.; Darby, S.; McGale, P.; Pan, H. C.; Taylor, C.; Wang, Y. C.; Dowsett, M.; Ingle, J.; Peto, R. *Lancet* **2011**, *378*, 771.

La seconde approche étudiée par notre groupe de recherche est la substitution allylique des 3,3-difluoropropènes, celle-ci pouvant être subdivisée en deux volets.¹³⁹ Quoique déjà étayée à la section 1.2.2, rappelons les points clés de cette chimie. Le premier scénario est celui dans lequel des nucléophiles lithiés sont employés, où une S_N2' associée à l'éjection d'un fluorure est alors permise.⁵⁸ Les nucléophiles sont toutefois fortement basiques, ce qui limite leur compatibilité envers différents groupements fonctionnels. Le second repose sur l'utilisation d'un catalyseur de palladium et permet la substitution nucléophile via le passage par un intermédiaire de type π -allyle.⁵⁶ Des β -aminomonofluoroalcènes ont pu être préparés par le biais de ces deux méthodes et celles-ci s'avèrent complémentaires (**Schéma 2.3**). En effet, seuls les amidures de lithium dérivés d'amines aromatiques mènent à de bons rendements dans le système non catalysé tandis que seules les amines aliphatiques donnent de bons résultats dans la réaction catalysée au palladium.

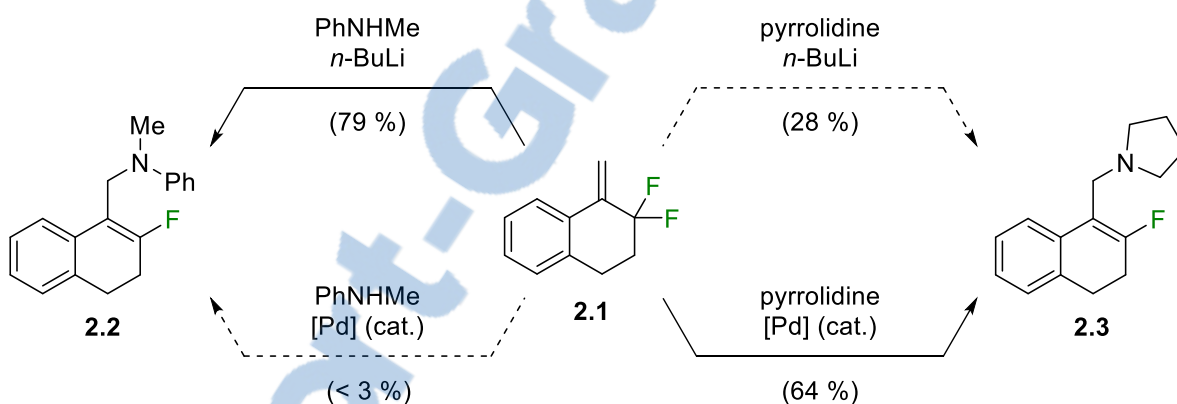


Schéma 2.3. Complémentarité de la méthode reposant sur l'utilisation de sels de lithium et de celle catalysée au palladium pour la synthèse de β -aminomonofluoroalcènes.

Au moment d'entamer ces travaux, le système catalysé au palladium n'avait pas encore été étendu à l'emploi d'autres types de nucléophiles et nous cherchions à développer un système plus général pour la préparation des monofluoroalcènes β -substitués. Un regard aux travaux de Brown et Gouverneur nous a appris qu'alors que la substitution nucléophile des 3-fluoropropènes peut se faire par le biais de la catalyse au palladium (voir **Schéma 1.22**, p. 21),⁵² la même transformation est permise sous l'action d'un catalyseur de platine

¹³⁹ Drouin, M.; Hamel, J.-D.; Paquin, J.-F. *Synlett* **2016**, 27, 821.

(voir **Schéma 1.23**, p. 21).⁵³ Non seulement la substitution est-elle possible avec les amines aliphatiques et aromatiques, la gamme de nucléophiles inclut également les malonates et les phénolates. Vu la forte analogie avec notre système, nous nous sommes donc interrogés à savoir si une espèce de platine serait apte à catalyser la substitution nucléophile des 3,3-difluoropropènes (**Schéma 2.4**), tout en gardant en tête que le lien C-F à rompre est ici vraisemblablement plus fort.⁶

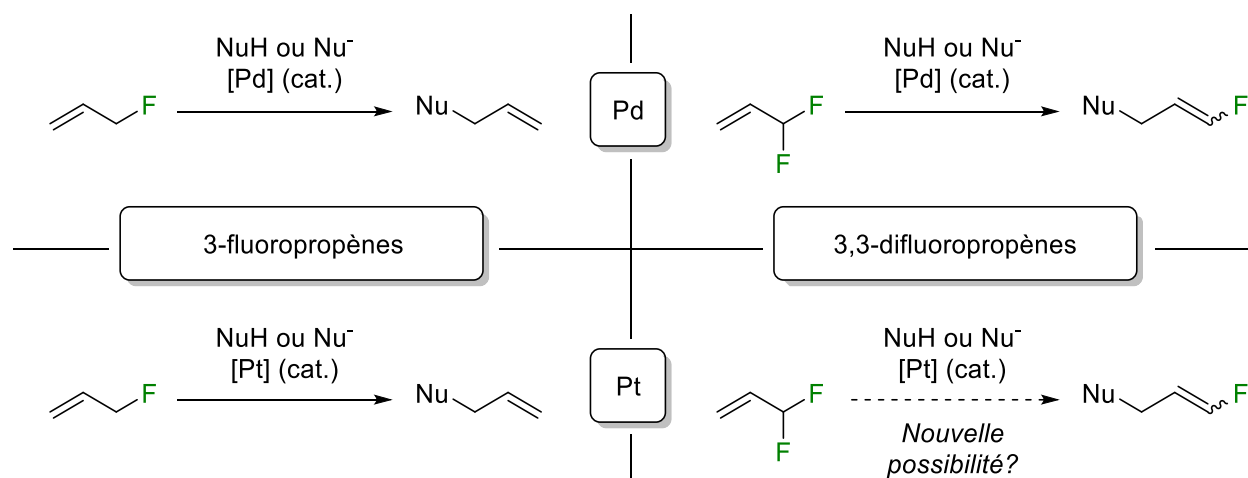


Schéma 2.4. Identification d'une voie de synthèse potentielle des monofluoroalcènes β -substitués par analogie de la catalyse au palladium et au platine.

Alors qu'il a déjà été observé que le platine est apte à faire une addition oxydante dans les liens $C(sp^2)$ -F via les couples Pt(0)/Pt(II) et Pt(II)/Pt(IV), ceci est pratiquement exclusivement limité aux substrats perfluorés.^{20a-c,g} Le produit final de la réaction et le catalyseur de platine devraient donc être compatibles dans la transformation que nous proposons.

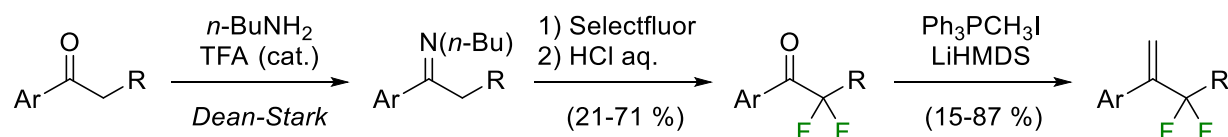
2.2 Résultats et discussion

2.2.1 Catalyse au platine

Une série de 3,3-difluoropropènes a dû être préparée aux fins de la présente étude (**Schéma 2.5**). La stratégie employée est la même que celle qui avait été privilégiée lors des travaux sur la substitution allylique des 3,3-difluoropropènes catalysée au palladium.⁵⁶ La séquence réactionnelle débute par la conversion d'une cétone en sa *N-n*-butylimine correspondante,

qui est ensuite exposée au Selectfluor afin d'en permettre la double α -fluoration. L'hydrolyse de l'imine pour retrouver la cétone suivie d'une réaction d'oléfination de Wittig complète la voie de synthèse. Le dérivé de la thiochroman-4-one **2.8** a toutefois dû être préparé via une séquence réactionnelle modifiée vu l'incompatibilité des thioéthers avec le Selectfluor.¹⁴⁰ Deux monofluorations séquentielles de la thiochroman-4-one à l'aide du NFSI via le passage pas des énolates de lithium ont été privilégiées.

Première voie de synthèse



Deuxième voie de synthèse

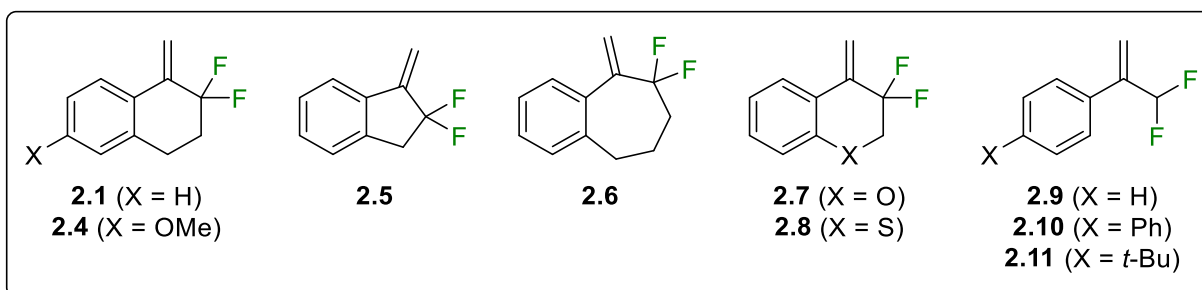
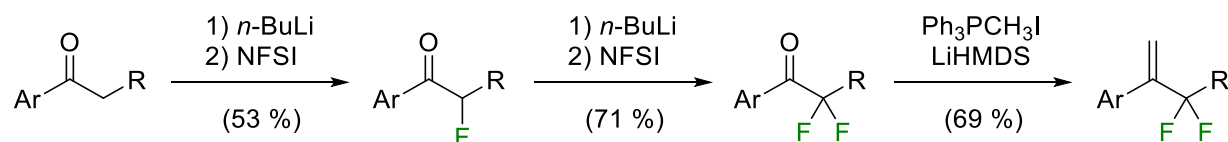


Schéma 2.5. Préparation des 3,3-difluoropropènes.

Nous avons par la suite décidé de concentrer nos premiers efforts sur l'utilisation de nucléophiles aminés dans cette nouvelle réaction de substitution allylique des 3,3-difluoropropènes catalysée au platine. Nous avons opté pour la réaction entre le 3,3-difluoropropène **2.1** et la morpholine comme modèle pour l'optimisation des conditions réactionnelles, soit le même système qui avait été employé à l'époque pour l'optimisation

¹⁴⁰ Nyffeler, P. T.; Durón, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *44*, 192.

de la réaction catalysée au palladium.⁵⁶ Le β -aminomonofluoroalcène attendu **2.12** est donc bien caractérisé, tout comme le sont les éventuels produits secondaires. Pour ce qui est du catalyseur, nous avons opté pour le $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$, notamment car il s'agit d'un complexe organométallique commercial, ce qui donnerait un attrait supplémentaire à notre méthode. Toutefois, comme la qualité du produit commercial s'est avérée inconstante, notamment en raison d'une présence importante d'oxyde de phosphine, nous avons préféré préparer le catalyseur nous-mêmes selon une procédure bien établie par simple souci de reproductibilité (**Schéma 2.6**).¹⁴¹ Ce catalyseur nous a d'ailleurs permis de reproduire quelques résultats rapportés par Brown et Gouverneur.⁵³

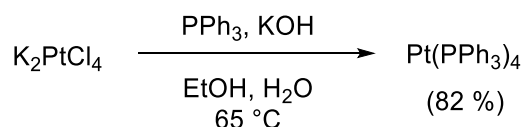


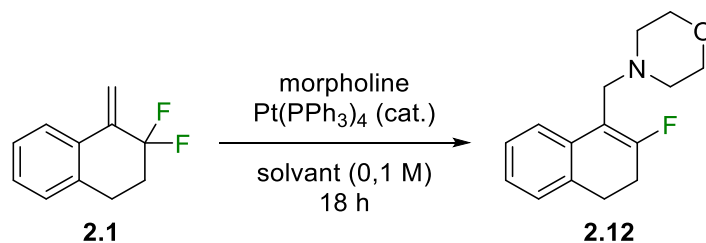
Schéma 2.6. Synthèse du $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$.

Comme point de départ pour l'optimisation (**Tableau 2.1**), nous avons donc choisi un système en tout point similaire à celui de Gouverneur, soit avec le $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ comme catalyseur dans le THF à température ambiante pendant 18 heures, ce qui n'a toutefois pas mené à la formation du monofluoroalcène **2.12** (**entrée 1**). Un rendement modéré de 56 % a cependant été déterminé par RMN lorsque la réaction a été effectuée à 70 °C, avec conversion complète de **2.1** (**entrée 2**). À ce point, nous avons immédiatement souhaité abaisser la charge catalytique (**entrées 3 et 4**). Ainsi, une charge catalytique de 1 % mol s'est avérée tout aussi efficace, avec un rendement RMN de 59 %. Le catalyseur de platine est toutefois essentiel à la formation du produit puisque **2.12** n'a nullement été formé lorsqu'il a été omis (**entrée 5**). Le prochain paramètre auquel nous nous sommes intéressés a été la stœchiométrie des réactifs. Alors que dans les conditions initiales nous utilisons 2 équivalents de morpholine, faire passer cette proportion à 5 équivalents n'a pas mené à une augmentation significative du rendement (**entrée 6**). Cependant, l'utilisation d'un seul

¹⁴¹ Ugo, R.; Capriati, F.; La Monica, G.; Mrowca, J. J. *Inorg. Synth.* **1990**, 28, 123.

équivalent de morpholine a résulté en une légère chute du rendement (**entrée 7**), ce

Tableau 2.1. Optimisation de l'amination allylique catalysée au platine.



Entrée	Morpholine (équiv.)	Pt(PPh ₃) ₄ (% mol)	Solvant	Temp. (°C)	Rend. ^a (%)
1	2	5	THF	21	0
2	2	5	THF	70	55
3	2	2,5	THF	70	59
4	2	1	THF	70	59
5	2	0	THF	70	0
6	5	1	THF	70	66
7	1	1	THF	70	52
8	2	1	CH ₃ CN	70	58
9	2	1	toluène	70	0
10	2	1	DMF	70	71
11	2	1	THF/H ₂ O (9:1)	70	55
12	2	1	THF/TFE	70	55
13	2	1	THF/HFIP	70	42
14	2	1	THF/toluène (2:1)	70	8
15	2	1	THF/toluène (1:1)	70	74 (68) ^b
16	2	1	THF/toluène (1:2)	70	74
17	2	1	THF/toluène (1:9)	70	0
18	2	1	THF/toluène (1:1)	60	47
19	2	1	THF/toluène (1:1)	80	60
20	2	1	THF/toluène (1:1)	110	28

^a Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^b Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

pourquoi nous avons conservé 2 équivalents de morpholine pour la suite de l'optimisation. Nous avons par la suite entrepris de déterminer le meilleur solvant pour la réaction d'amination allylique (**entrées 8 à 17**). On notera par ailleurs que la présence d'eau s'est montrée compatible avec la transformation (**entrée 11**). Le meilleur résultat a toutefois été obtenu dans un mélange équimolaire de THF et de toluène (**entrée 15**). L'effet de la température a été étudié et nous avons noté qu'une diminution (**entrée 18**) et une augmentation (**entrées 19 et 20**) de la température mènent tous deux à une diminution du rendement. Ceci laissait présager qu'une température différente risquait d'être optimale pour chaque combinaison d'amine et de 3,3-difluoropropène. Enfin, nous n'avons noté aucun impact positif de la présence d'un ligand bidenté ou encore d'une base organique ou inorganique sur la transformation (**Tableau 2.2**).

Tableau 2.2. Effet d'additifs sur l'amination allylique catalysée au platine.

Reaction scheme showing the allylic amination of compound **2.1** to compound **2.12**. The reaction conditions are: morpholine (2 equiv.), Pt(PPh₃)₄ (1 % mol), base or bidentate ligand, THF/toluène (1:1, 0,1 M), 70 °C, 18 h.

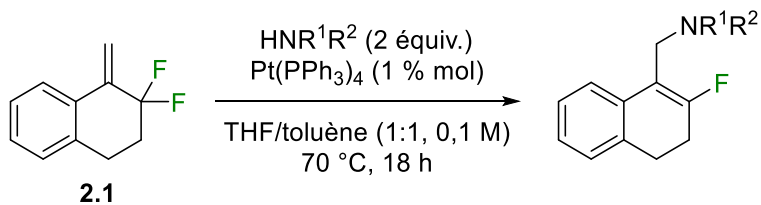
Entrée	Base ^a (équiv.)	Ligand bidenté ^b (% mol)	Rend. ^c (%)
1	Et ₃ N (1)	-	63
2	Cy ₂ NMe (1)	-	70
3	NaF (2)	-	65
4	CaCO ₃ (2)	-	33
5	-	dppe	65
6	-	dppf	70

^a La quantité de base (équiv.) est indiquée entre parenthèses.

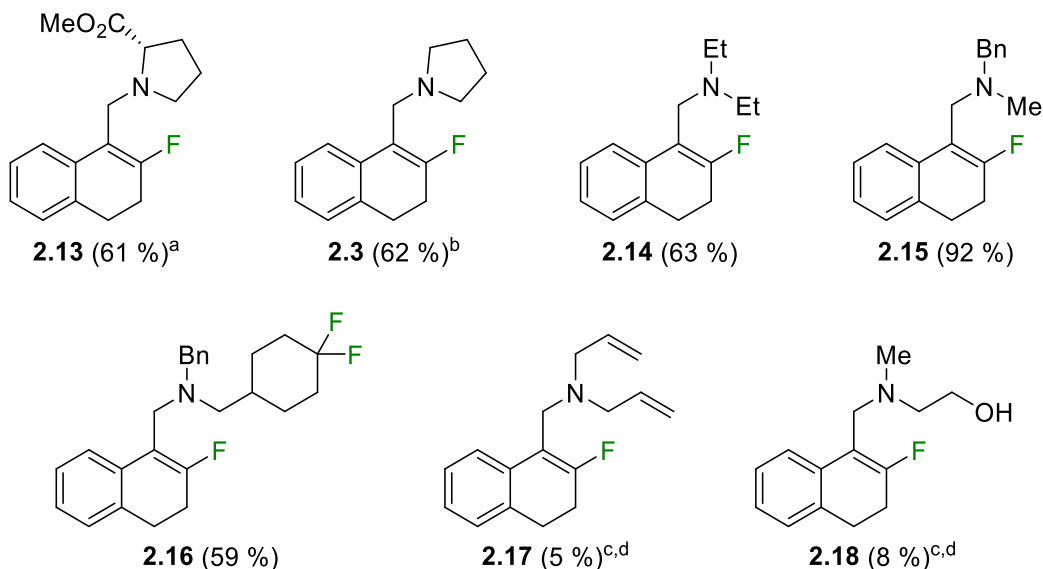
^b La quantité de ligand (% mol) est indiquée entre parenthèses.

^c Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

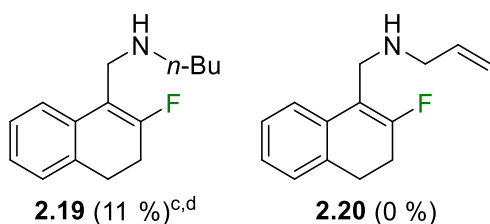
Ceci étant dit, suite au processus d'optimisation, le monofluoroalcène **2.12** a donc pu être obtenu dans un rendement isolé de 68 % (**Tableau 2.1, entrée 15**). Ce résultat est toutefois inférieur à ce qui avait été obtenu précédemment en chimie du palladium, soit 72 %.⁵⁶ Plusieurs amines ont par la suite été employées avec le 3,3-difluoropropène **2.1** (**Schéma 2.7**). Concernant les amines aliphatiques secondaires, l'utilisation de l'ester méthylique de la L-proline dans le THF a fourni le monofluoroalcène **2.13** dans un rendement isolé de 61 %. Quoique structurellement fort similaire, la pyrrolidine n'a pour sa part mené à la formation de **2.3** que dans un rendement RMN de 30 % dans les conditions réactionnelles de base. Cependant, augmenter la quantité de pyrrolidine a provoqué une hausse du rendement RMN à 50 % et 72 % pour l'utilisation de 5 et 10 équivalents, respectivement, ces dernières conditions ayant d'ailleurs permis d'isoler le produit attendu dans un rendement de 62 %. Un problème similaire avait été noté pour la même transformation catalysée au palladium.⁵⁶ La formation de monofluoroalcènes s'est produite dans de bons à excellents rendements lors de l'utilisation d'amines acycliques. Ainsi, le monofluoroalcène **2.14** a été obtenu dans un rendement de 63 % consécutivement à l'utilisation de la diéthylamine, alors que deux *N*-alkylbenzylamines ont fourni **2.15** et **2.16** dans des rendements de 92 % et 59 %, respectivement. La transformation s'est toutefois avérée un échec avec plusieurs nucléophiles aminés, dont notamment la diallylamine et le 2-(méthylamino)éthanol. Ces deux amines secondaires ont le potentiel de se coordonner au catalyseur à titre de ligands bidentés, ce qui pourrait empoisonner le catalyseur et donc expliquer la faible réactivité. Un problème similaire a été observé lorsque nous avons tenté de préparer, sans succès, les monofluoroalcènes **2.19** et **2.20** avec la *n*-butylamine et l'allylamine, respectivement. Ici, comme les amines primaires sont plus petites que les amines secondaires, nous croyons qu'elles ont le potentiel de se lier au centre métallique et donc, encore une fois, d'empoisonner le catalyseur. Enfin, une très faible réactivité a été observée pour l'aniline et la *N*-méthylaniline, deux représentantes des amines aromatiques. Leur nucléophilie moindre en comparaison des amines aliphatiques pourrait être responsable de ce manque de réactivité.



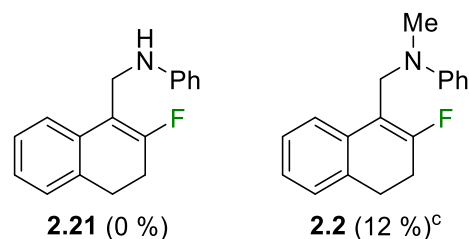
Amines aliphatiques secondaires



Amines aliphatiques primaires



Amines aromatiques



^a Réaction effectuée dans le THF.

^b 10 équivalents de pyrrolidine ont été utilisés.

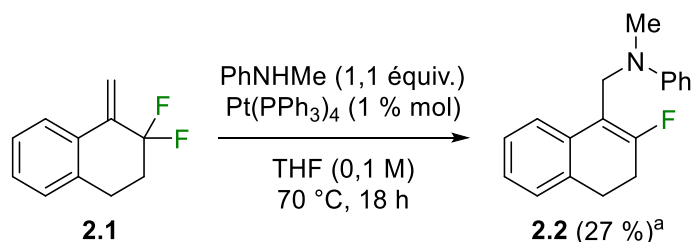
^c Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^d Réaction effectuée à 110 °C.

Schéma 2.7. Substitution allylique du 3,3-difluoropropènes **2.1** avec diverses amines.

Beaucoup d'efforts ont par la suite été mis afin de faire réagir les amines aromatiques dans notre système. Comme les amines secondaires montraient une meilleure réactivité en série aliphatique et que seule la *N*-méthylaniline a montré une quelconque réactivité en série

aromatique, nous nous sommes concentrés sur l'utilisation de cette dernière. Le meilleur solvant que nous avons trouvé pour cette réaction est le THF et nous avons remarqué qu'une diminution de la quantité de nucléophile à seulement 1,1 équivalent était favorable. Malgré tout, un rendement de **2.2** de seulement 27 % a pu être estimé par RMN, avec une conversion du produit de départ s'élevant à 74 % (**Schéma 2.8**).

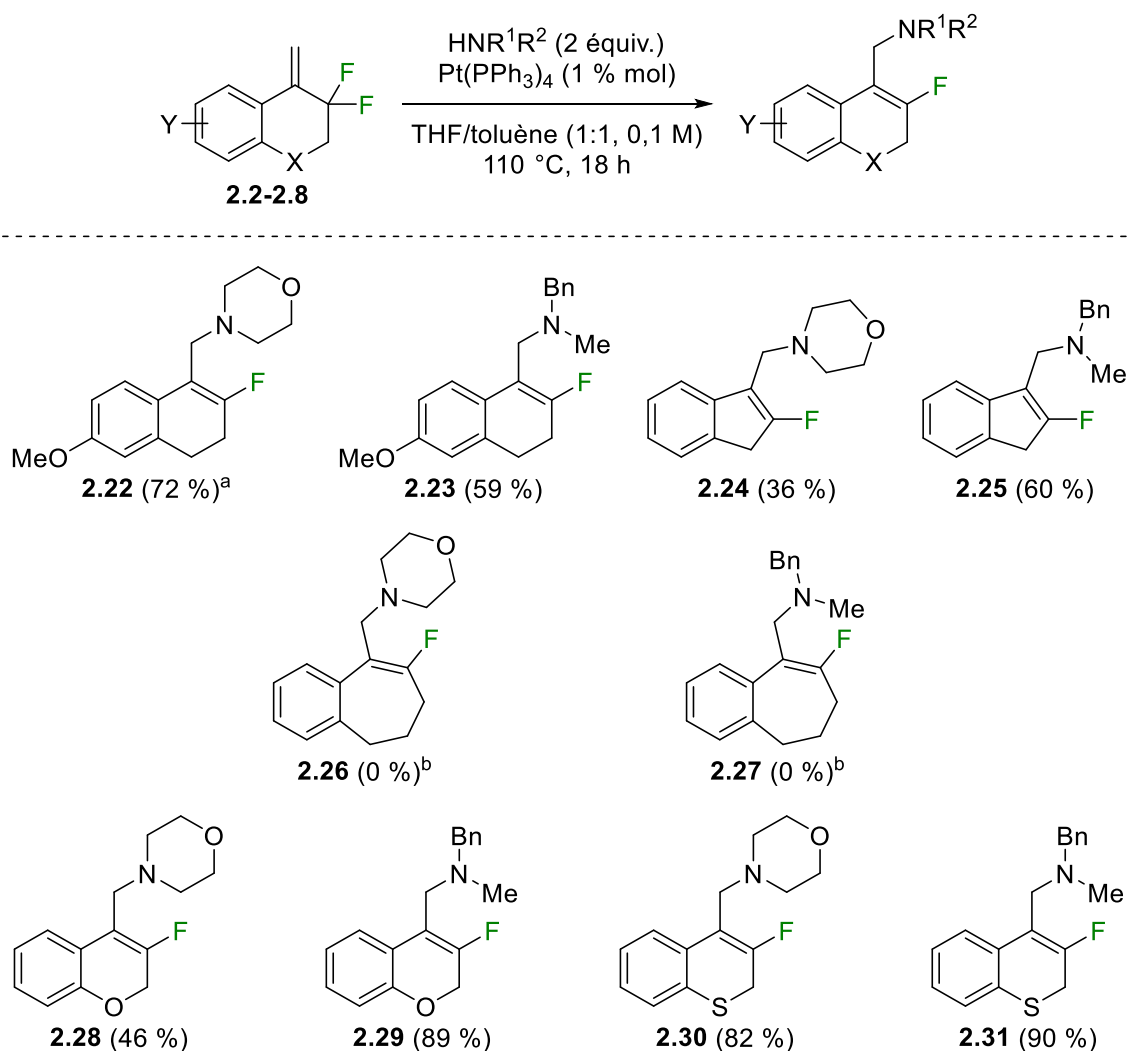


^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 2.8. Meilleur résultat pour l'amination allylique avec la *N*-méthylaniline.

Maintenant que nous connaissons les limites de notre système en termes d'amines pouvant être employées, nous avons tourné notre attention vers les 3,3-difluoropropènes afin de déterminer quelles modifications par rapport au 3,3-difluoropropène cyclique **2.1** allaient être tolérées. Chaque nouveau 3,3-difluoropropène a été mis en réaction avec la morpholine et la *N*-méthylbenzylamine (**Schéma 2.9**), soit respectivement l'amine modèle et celle ayant mené au meilleur rendement avec **2.1**. À noter toutefois que la plupart des réactions ont dû être effectuées à 110 °C. La présence du groupement méthoxy en position 6 dans le 3,3-difluoropropène **2.4** n'a pas grandement affecté la réactivité dans la mesure où les produits **2.22** et **2.23** ont pu être obtenus dans de bons rendements. La taille du cycle non aromatique semble cependant avoir un grand impact sur la réactivité. Dans le cas du dérivé de l'indan-1-one **2.5**, lequel présente un cycle à 5 membres, la réaction doit d'office être effectuée à 110 °C et les rendements des produits **2.24** et **2.25** restent néanmoins inférieurs à ce qui a été observé en série tétral-1-one (cycle à 6 membres). Le dérivé de la benzosubérone **2.6**, avec un cycle à 7 membres, n'a pour sa part montré aucune réactivité dans notre système avec une conversion n'excédant pas 5 % même à 110 °C. Il avait déjà été remarqué que **2.6** présentait une faible réactivité dans le système catalysé au palladium.⁵⁶ Nous n'avons pas d'explication claire pour ce phénomène, mais une

orientation défavorable des liens C-F une fois le complexe η^2 entre l'alcène et le catalyseur formé pourrait gêner l'étape d'addition oxydante.⁸⁵ Finalement, nous nous sommes intéressés à l'impact qu'aurait un hétéroatome sur la réactivité s'il était intégré à même le cycle non aromatique du 3,3-difluoropropène, comme dans les composés **2.7** et **2.8**, respectivement dérivés de la chroman-4-one et de la thiochroman-4-one. L'amination allylique de ces substrats s'est effectuée sans grand problème avec des rendements allant de modérés à excellents pour les monofluoroalcènes **2.28-2.31**.

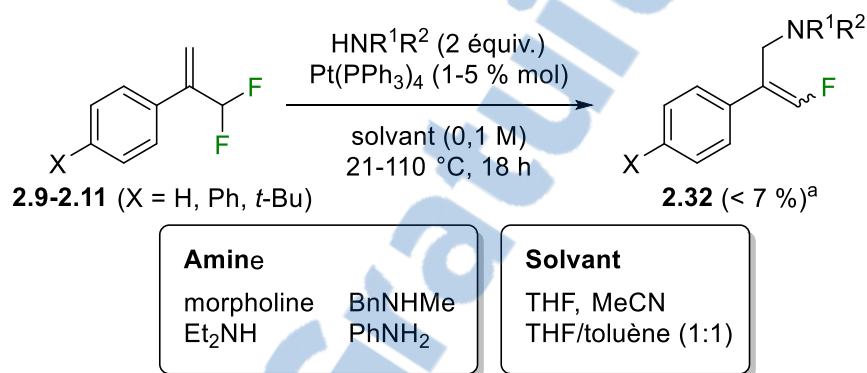


^a Réaction effectuée à 70 °C.

^b Moins de 5 % de conversion à 70 °C et 110 °C.

Schéma 2.9. Amination allylique d'une série de 3,3-difluoropropènes cycliques.

Par la suite, nous avons porté notre attention à l'utilisation des 3,3-difluoropropènes acycliques **2.9-2.11** dans la réaction d'amination allylique catalysée au platine (**Schéma 2.10**). Malheureusement, en variant le solvant, la température, la charge catalytique et l'amine utilisée, nous n'avons jamais atteint un rendement RMN des monofluoroalcènes **2.32** supérieur à 7 %. Nous ne sommes jamais parvenus à déterminer la source de cette différence marquée de la réactivité des 3,3-difluoropropènes acycliques alors que l'encombrement stérique est pourtant moins marqué pour ces substrats.



^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 2.10. Résumé des essais infructueux relatifs à l'amination allylique des 3,3-difluoropropènes acycliques.

Quoique le mécanisme de l'amination allylique catalysée au platine n'ait pas été étudié en profondeur, nous pouvons émettre l'hypothèse¹⁴² qu'il est similaire à celui emprunté par l'amination allylique des 3,3-difluoropropènes catalysée au palladium. Une indication à cet effet est que nous avons observé la formation des mêmes produits secondaires lors de l'optimisation de la réaction, soit le dérivé de type aminonaphtalène **2.33** et le fluoronaphtalène **2.34**. Nous croyons donc que la réaction est entamée par la formation d'un complexe η^2 entre l'alcène et le métal, suivie de l'addition oxydante pour générer une espèce π -allyle cationique. L'attaque du nucléophile en position C₁ du fragment allylique

¹⁴² Pour un mécanisme similaire proposé pour d'autres réactions catalysées au platine, voir : (a) Dedieu, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 543; (b) Utsonomiya, M.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Ohshima, T.; Mishima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3371; (c) Tsutsumi, H.; Sunada, Y.; Shiota, Y.; Yoshizawa, K.; Nagashima, H. *Organometallics* **2009**, *28*, 1988; (d) Yoon, H.-S.; Kim, J.-H.; Kang, E. J.; Jang, H.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1901; (e) voir aussi les références 51 et 53.

suivie de la décomplexation du métal provoquerait la formation du monofluoroalcène attendu. Le complexe π -allyle cationique est toutefois susceptible à deux réactions secondaires. La première est l'attaque du nucléophile en position C₃ plutôt qu'en position C₁. L'élimination de HF suivie d'une tautomérisation expliquerait la formation de **2.33**. Le second chemin réactionnel indésirable mène quant à lui à la formation de **2.34** via l'abstraction d'un proton en α du π -allyle suivie d'une étape d'aromatisation par tautomérisation. Ici, le nucléophile joue le rôle de base plutôt que celui de nucléophile.

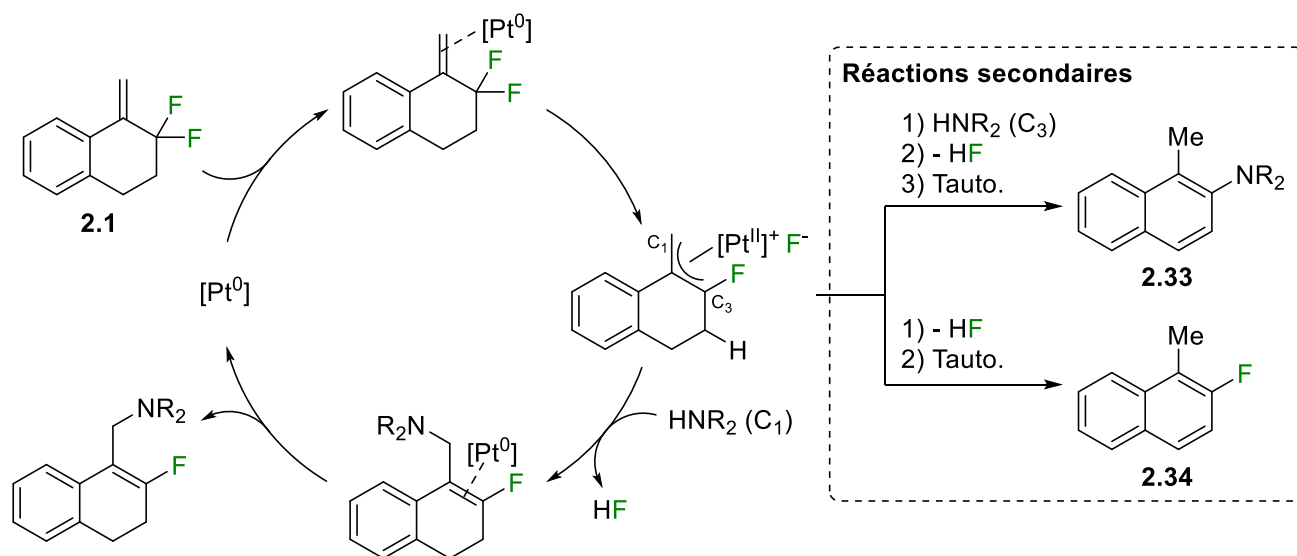
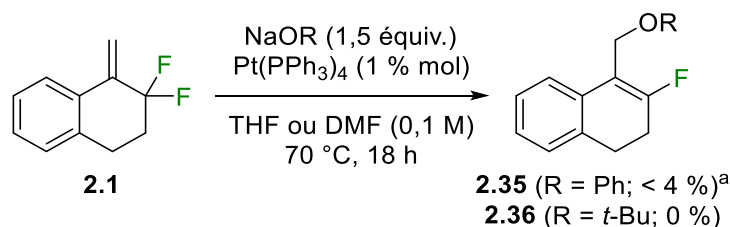


Schéma 2.11. Mécanisme proposé pour l'amination allylique du 3,3-difluoropropène **2.4** et la formation des produits secondaires **2.33** et **2.34** via un intermédiaire π -allyle.

Vu le succès mitigé de l'amination allylique catalysée au platine, nous avons souhaité explorer l'utilisation de nucléophiles centrés sur d'autres atomes que l'azote. Après tout, Brown et Gouverneur avaient pu utiliser des *O*-nucléophiles et des *C*-nucléophiles dans la substitution allylique des 3-fluoropropènes catalysée au platine !⁵³ Les résultats ce sont cependant avérés nettement moins intéressants lorsque nous avons désiré étendre cette réactivité aux 3,3-difluoropropènes. En termes de nucléophiles oxygénés, nous avons tenté l'emploi du phénolate de sodium et du *tert*-butanolate de sodium. Ces nucléophiles se sont cependant montrés inefficaces; le phénolate a principalement mené à des réactions secondaires avec un rendement maximal du monofluoroalcène **2.35** de 4 %, tandis qu'aucune conversion n'a été notée en présence de l'alcoolate (**Schéma 2.12**).



^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 2.12. Essais vers la substitution allylique avec des *O*-nucléophiles.

Concernant les nucléophiles carbonés, nous avons d'abord porté notre attention aux malonates de sodium, lesquels sont communément employés dans les réactions de Tsuji-Trost. La formation des produits de substitution **2.37** et **2.38** n'a toutefois jamais été observée (**Schéma 2.13a**). De même, le nitrométhane, lequel est converti en nucléophile carboné *in situ* suite à l'abstraction d'un proton, n'a pas su fournir le monofluoroalcène **2.39** (**Schéma 2.13b**). Enfin, nous nous sommes intéressés à la préparation de β -cyanomonofluoroalcènes, laquelle serait possible si une source de cyanures était employée.

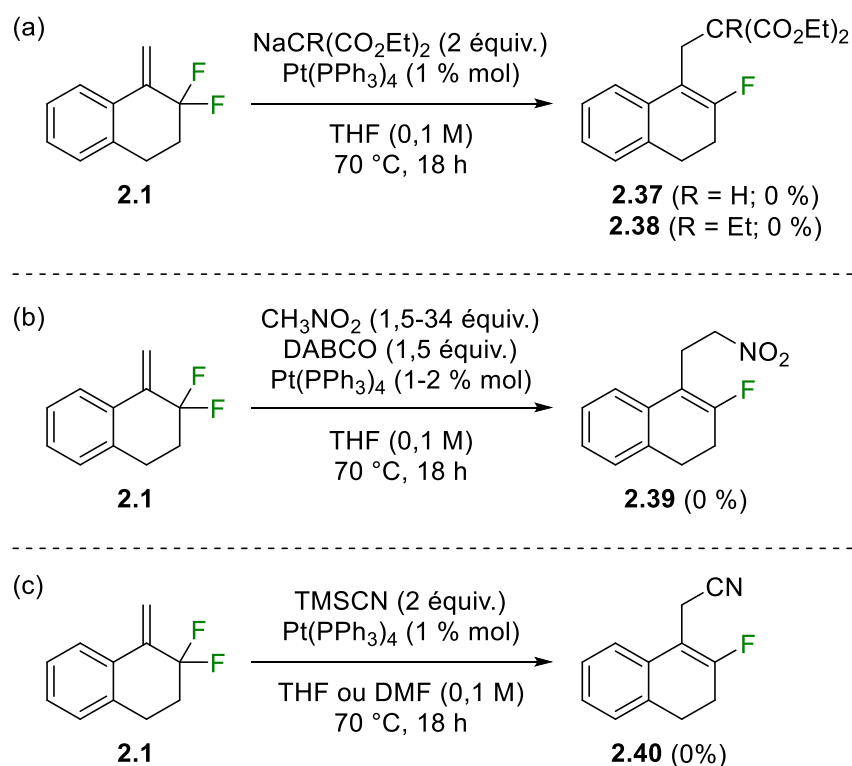


Schéma 2.13. Essais vers la substitution allylique avec des *C*-nucléophiles.

Nous avons émis l'hypothèse que le TMSCN serait un nucléophile de choix dans la mesure où le cation silylé pourrait participer à l'abstraction du fluorure et ainsi favoriser la transformation. De même, les cyanures seraient libérés progressivement dans le milieu réactionnel, ce qui pourrait éviter d'empoisonner le catalyseur. Aucune formation du produit **2.40** n'a toutefois été observée par catalyse au platine (**Schéma 2.13c**). Par ailleurs, la même transformation a échoué par catalyse au palladium, où la formation du *trans*-Pd(CN)₂(PPh₃)₂ a été confirmée par DRX (**Figure 2.3**) suite à l'utilisation du Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur. On peut en déduire que les cyanures ont empoisonné le catalyseur de palladium, ce qui est probablement tout aussi valide pour le catalyseur de platine.

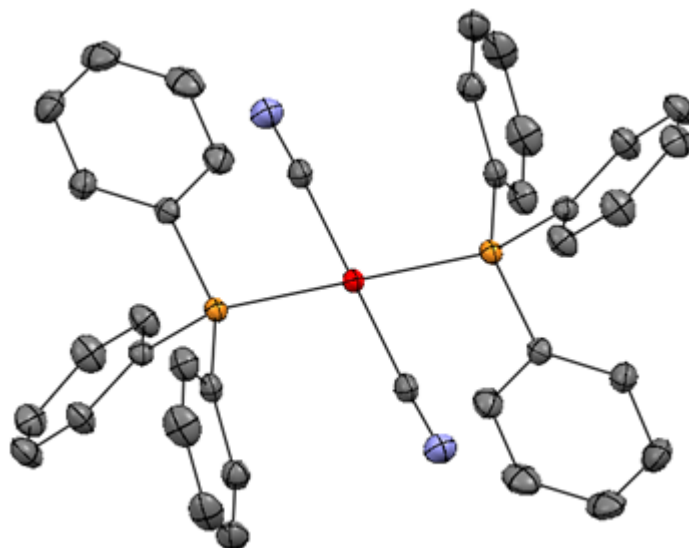


Figure 2.3. Structure cristalline du *trans*-Pd(CN)₂(PPh₃)₂. La probabilité de présence des atomes dans les ellipsoïdes est fixée à 50 %. Les hydrogènes sont omis pour fins de clarté; carbone = gris; azote = bleu; phosphore = orange; palladium = rouge.

2.2.2 Catalyse au nickel

La catalyse au platine s'est donc avérée bien moins prometteuse que ce à quoi nous nous attendions pour la substitution allylique des 3,3-difluoropropènes. Notre prochaine alternative a été d'explorer la catalyse au nickel, élément du groupe 10, tout comme le palladium et le platine. Plusieurs réactions catalysées par le palladium peuvent en effet être

adaptées à l'utilisation d'un catalyseur de nickel,¹⁴³ ce métal étant typiquement considéré une alternative plus verte.¹⁴⁴ Le nickel est notamment connu pour permettre des substitutions de type Tsuji-Trost.¹⁴⁵ Il est également établi que le nickel peut activer les liens C-F par addition oxydante, en particulier dans le cas des fluoroarènes et -hétéroarènes.¹⁴⁶ L'activation de liens C(sp³)-F par des espèces de nickel est toutefois peu décrite. Ichikawa a rapporté une série des couplages catalysés au nickel de fluorures allyliques et d'alcyne (voir **Schéma 1.31**, p. 27, et **Schéma 1.33**, p. 28).^{67,69} Les auteurs ont cependant postulé que le bris des liens C-F dans ces systèmes se fait par élimination β-F plutôt que par addition oxydante. Cette hypothèse a plus tard été corroborée par une étude computationnelle par DFT de Liu et Bi montrant une différence de 12,4 kcal/mol entre les deux chemins réactionnels (B3LYP//M06) pour les α-(trifluorométhyl)styrènes.¹⁴⁷ La barrière d'activation pour le bris du lien C-F par addition oxydante a été calculée à 32,5 kcal/mol (**Schéma 2.14**). Une barrière plus élevée encore a été déterminée pour la même addition oxydante avec les homologues de palladium (Pd(PCy₃)₂; 37,1 kcal/mol) et de platine (Pt(PCy₃)₂; 37,6 kcal/mol).

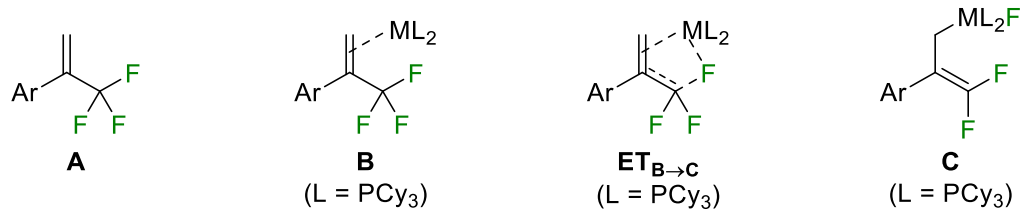
¹⁴³ Pour quelques exemples, voir : (a) Tucker, C. E.; de Vries, J. G. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 111; (b) Rosen, B. D.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Garg, N. K.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346; (c) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417; (d) Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270; (e) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509*, 299; (f) Guo, L.; Dai, S.; Sui, X.; Chen, C. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 428; (g) Clark, J. S. K.; Lavoie, C. M.; MacQueen, P. M.; Ferguson, M. J.; Stradiotto, M. *Organometallics* **2016**, *35*, 3248.

¹⁴⁴ Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150.

¹⁴⁵ Pour quelques exemples, voir : (a) Yatsumonji, Y.; Ishida, Y.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4603; (b) Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756; (c) Matsubara, R.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6880; (d) Standley, E. A.; Tasker, S. Z.; Jensen, K. L.; Jamison, T. F. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1503; (e) Kita, Y.; Sakaguchi, H.; Hoshimoto, Y.; Nakauchi, D.; Nakahara, Y.; Carpentier, J.-F.; Ogoshi, S.; Mishima, K. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14571; (d) voir aussi les références 108a et 108b.

¹⁴⁶ Pour quelques exemples, voir : (a) Braun, T.; Perutz, R. N.; Sladek, M. I. *Chem. Commun.* **2001**, 2254; (b) Braun, T.; Perutz, R. N. *Chem. Commun.* **2002**, 2749; (c) Schaub, T.; Fischer, P.; Steffen, A.; Braun, T.; Radius, O.; Mix, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9304; (d) Nova, A.; Reinhold, M.; Perutz, R. N.; Macgregor, S. A.; McGrady, J. E. *Organometallics* **2010**, *29*, 1824; (e) Clot, E.; Eisenstein, O.; Jasim, N.; Macgregor, S. A.; McGrady, J. E.; Perutz, R. N. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 333; (f) Tobisu, M.; Xu, T.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19505; (g) Breyer, D.; Berger, J.; Braun, T.; Mebs, S. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 263; (h) Yang, X.; Sun, H.; Zhang, S.; Li, X. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *723*, 36; (h) Yu, D.; Wang, C.-S.; Yao, C.; Shen, Q.; Lu, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5544.

¹⁴⁷ Zhang, X.; Liu, Y.; Chen, G.; Pei, G.; Bi, S. *Organometallics* **2017**, *36*, 3739.



M = Ni	0,0	[-7,8]	-7,8	[+32,5]	24,7	[-11,4]	13,3
M = Pd	0,0	[-21,4]	-21,4	[+37,1]	15,7	[-7,4]	8,3
M = Pt	0,0	[-24,8]	-24,8	[+37,6]	12,8	[-16,3]	-3,5

Énergie de Gibbs (kcal/mol)

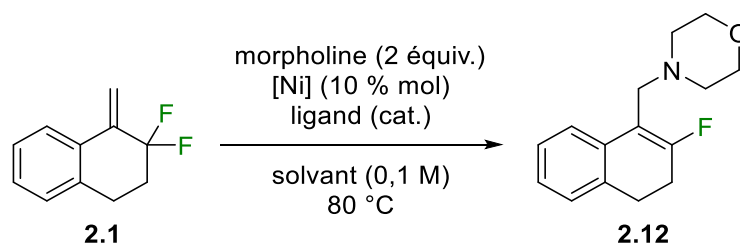
Schéma 2.14. Profil énergétique calculé de l'addition oxydante de complexes de nickel, de palladium et de platine dans le lien C-F des α -(trifluorométhyl)styrènes (B3LYP//M06). Données tirées de la référence 147.

Par analogie, on pourrait s'attendre à ce que l'addition oxydante du nickel dans le lien C-F des 3,3-difluoropropènes soit plus facile qu'avec un catalyseur de palladium ou de platine. En admettant que l'addition oxydante soit l'étape limitante du cycle catalytique, cela pourrait mener à l'obtention d'un système catalytique plus efficace pour la substitution allylique !

Forts de cette nouvelle idée, nous avons donc entrepris l'optimisation de l'amination allylique des 3,3-difluoropropènes, catalysée au nickel cette fois. Nous avons de nouveau établi que le 3,3-difluoropropène **2.4** et la morpholine serviraient de substrats modèles (**Tableau 2.3**). Le premier défi a été d'identifier un catalyseur pouvant effectuer cette transformation. Nous nous sommes d'abord intéressés à l'utilisation d'espèces de nickel(II) pouvant être manipulées dans des conditions usuelles de laboratoire, c'est-à-dire ne nécessitant pas une atmosphère inerte contrôlée. Le premier résultat moindrement concluant que nous ayons obtenu est avec le $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$ dans l'acétonitrile à 80 °C, où le rendement a été estimé à 5 % par RMN (**entrée 1**). Les rendements n'ont toutefois jamais franchi la barre des 10 %¹⁴⁸ en employant d'autres précatalyseurs de nickel(II) (**entrées 2 et**

¹⁴⁸ Ceci correspondrait à une moyenne effective d'un seul cycle catalytique par molécule de catalyseur sur une période de 18 heures.

Tableau 2.3. Optimisation de l'amination allylique catalysée au nickel.



Entr\u00e9e	[Ni]	Ligand ^a (% mol)	Solvant	Temps (h)	Rend. ^b (%)
1	NiCl ₂ (dppe)	-	CH ₃ CN	18	5
2	NiCl ₂ (dppp)	-	CH ₃ CN	18	9
3	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	CH ₃ CN	18	9
4	Ni(cod) ₂	PPh ₃ (20)	CH ₃ CN	18	9
5	Ni(cod) ₂	dppe (10)	CH ₃ CN	18	12
6	Ni(cod) ₂	dppp (10)	CH ₃ CN	18	7
7	Ni(cod) ₂	dppf (10)	CH ₃ CN	18	11
8	Ni(cod) ₂	<i>rac</i> -BINAP (10)	CH ₃ CN	18	13
9	Ni(cod) ₂	P(OPh) ₃ (20)	CH ₃ CN	18	14
10	Ni(cod) ₂	PCy ₃ (20)	CH ₃ CN	18	25
11	Ni(cod) ₂	PCy ₃ (40)	CH ₃ CN	18	14
12	Ni(cod) ₂	CyJohnPhos (20)	CH ₃ CN	18	5
13	Ni(cod) ₂	XPhos (20)	CH ₃ CN	18	7
14	Ni(cod) ₂	BrettPhos (20)	CH ₃ CN	18	17
15	Ni(cod) ₂	PCy ₃ ·HBF ₄ (20) ^c	CH ₃ CN	18	8
16	Ni(cod) ₂	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ (20) ^c	CH ₃ CN	18	6
17	Ni(cod) ₂	IMesHCl/ <i>t</i> -BuOK (20)	1,4-dioxane	18	7
18	Ni(cod) ₂	PCy ₃ (20)	CH ₃ CN	72	38
19	Ni(cod) ₂	PCy ₃ (20)	THF	18	1
20	Ni(cod) ₂	PCy ₃ (20)	tolu\u00e8ne	18	1

^a La quantit\u00e9 de ligand (% mol) est indiqu\u00e9e entre parenth\u00e8ses.

^b Estim\u00e9 par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotolu\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

^c De la DIPEA (40 mol%) a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9e au m\u00e9lange r\u00e9actionnel.

3). Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation du Ni(cod)₂, lequel doit impérativement être manipulé sous atmosphère inerte. Ainsi, nous avons pesé le catalyseur dans une boîte à gants, puis fait l'addition des autres composantes du milieu réactionnel à la pailleuse, sous argon. L'utilisation d'arylphosphines mono- et bidentées (**entrées 4 à 8**) de même que celle de phosphites (**entrée 9**) n'a pas eu un grand impact sur la formation de **2.12**. L'emploi d'alkylphosphines s'est toutefois montré favorable, de sorte que le rendement est passé à 25 % lors de l'utilisation de la PCy₃ (**entrée 10**). Il est probable que le centre métallique plus riche en électrons généré par la coordination de ces phosphines soit plus prompt à faire l'addition oxydante dans le lien C-F, d'où cette réactivité améliorée. L'utilisation d'un ratio [Ni]/ligand de 1:4 est cependant néfaste à la transformation (**entrée 11**). De même, des rendements inférieurs ont été observés lorsque des dialkylbiarylphosphines ont été employées comme ligand (**entrées 12 à 15**). Jusqu'ici, la PCy₃ s'avérait réellement être le meilleur ligand. Typique des trialkylphosphines, celle-ci est cependant fortement prompte à l'oxydation, ce qui rend son emploi et son entreposage particulièrement délicats. Ce facteur pourrait être à la source de problèmes sévères de reproductibilité encourus au cours du processus d'optimisation. Nous nous sommes donc par la suite inspirés des travaux de Fu, qui a montré que les trifluoroborates de trialkylphosphonium peuvent être une alternative de choix aux trialkylphosphines.¹⁴⁹ Les sels de la PCy₃ et de la P(*t*-Bu)₃ se sont cependant avérés moins efficaces dans notre système que la simple PCy₃ (**entrées 15 et 16**). Le seul essai que nous ayons mené avec un carbène *N*-hétérocyclique comme ligand fortement donneur a également été un échec (**entrée 17**). Enfin, alors que prolonger le temps réactionnel à 72 heures a causé une hausse du rendement à 38 % (**entrée 18**), le monofluoroalcène **2.12** n'a été observé qu'en très faibles quantités lorsque d'autres solvants que l'acétonitrile ont été employés avec la combinaison de Ni(cod)₂ et de PCy₃ (**entrées 19 et 20**).

Nous ne sommes donc jamais parvenus à obtenir de bons rendements pour l'amination allylique des 3,3-difluoropropènes catalysée au nickel. Une des explications pourrait être que l'addition oxydante dans le lien C-F des 3,3-difluoropropènes est particulièrement

¹⁴⁹ Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295.

défavorable d'un point de vue énergétique, de sorte que cette étape est très lente, même à 80 °C (**Schéma 2.15**). Une autre possibilité est que la substitution nucléophile directe sur le fluorure d'allylnickel(II) généré suite à l'addition oxydante soit elle aussi très difficile.

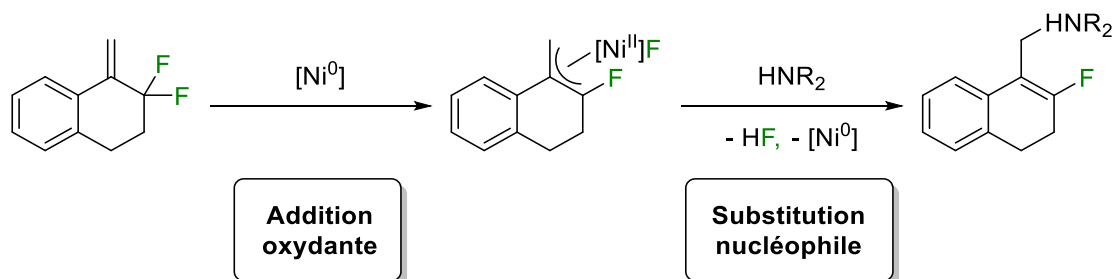


Schéma 2.15. Étapes potentiellement problématiques de l'amination allylique des 3,3-difluoropropènes catalysée au nickel.

La situation serait peut-être différente si l'insertion d'un nucléophile se faisait selon une séquence de transmétallation et d'élimination réductrice (**Schéma 2.16**). Aucun essai en ce sens n'a toutefois été effectué jusqu'ici. Une première tentative pourrait être menée avec un hydrosilane, ce qui rappellerait les travaux de Fujii sur la réduction des 3,3-difluoropropènes catalysée au palladium.⁵⁵ Advenant la réussite de cette transformation, la réactivité pourrait peut-être être étendue aux acides boroniques (couplage de Suzuki-Miyaura)^{143d} ou aux organozinciques (couplage de Negishi),¹⁵⁰ par exemple.

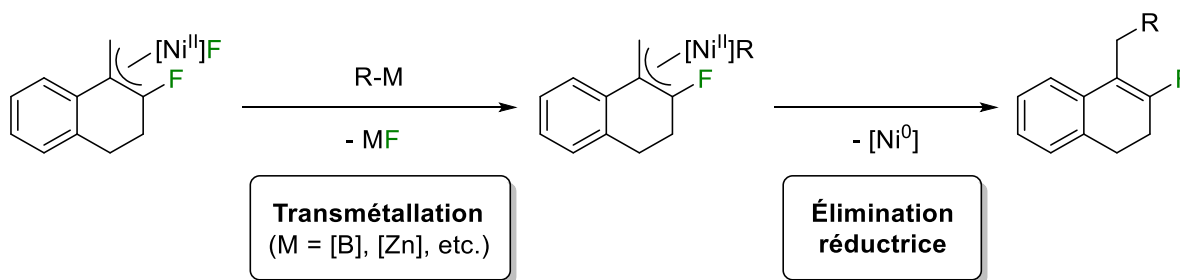


Schéma 2.16. Scénario hypothétique où l'introduction du nucléophile se ferait par l'intermédiaire d'une transmétallation.

¹⁵⁰ (a) Phapale, V. B.; Cárdenas, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1598; (b) Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. *ACS Catal.* **2016**, 6, 1540.

2.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes donc intéressés à la substitution allylique des 3,3-difluoropropènes, où des travaux du groupe de Gouverneur nous ont d'abord poussés à explorer la catalyse au platine. Alors que nous nous attendions à développer un système plus général que celui catalysé au palladium, il en a malheureusement été tout autre. En effet, seules les amines aliphatiques secondaires ont pu être employées avec succès dans cette transformation, et ce uniquement avec des 3,3-difluoropropènes cycliques. Les β -aminomonofluoroalcènes ainsi préparés ont été obtenus dans des rendements allant de modérés à excellents.

Nous avons également dévoué une part de notre temps à l'étude de l'amination allylique des 3,3-difluoropropènes catalysée au nickel. Le meilleur résultat obtenu à ce jour repose sur une combinaison de Ni(cod)₂ et de PCy₃, où le β -aminomonofluoroalcène attendu ne s'est cependant formé que dans un rendement de 38 % malgré une charge catalytique élevée. Nous avons émis l'hypothèse que l'introduction d'un nucléophile serait peut-être plus facile si elle se faisait par le biais d'une transmétallation et d'une élimination réductrice, mais cette voie n'a pas encore été explorée.

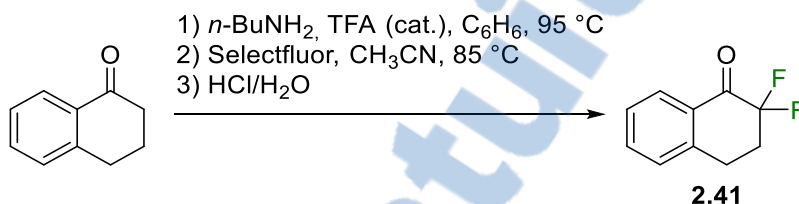
2.4 Partie expérimentale

2.4.1 Commentaires généraux

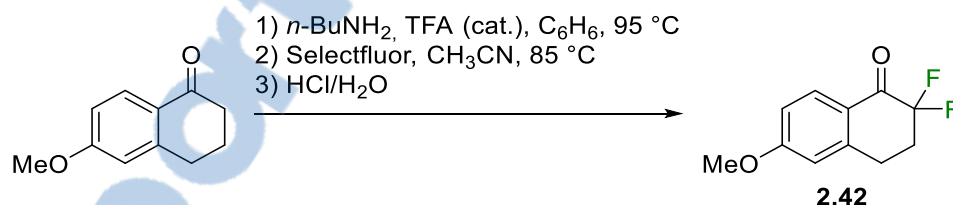
All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents. THF, CH₃CN, CH₂Cl₂ and toluene were purified using a Vacuum Atmospheres Inc. solvent purification system. Pt(PPh₃)₄ was prepared according to a literature procedure.¹⁴¹ All other commercially available compounds were used as received. Thin-layer chromatography (TLC) analysis of reaction mixtures was performed using Silicycle silica gel 60 Å F254 TLC plates, and visualized under UV or by staining with potassium permanganate. Flash column chromatography was carried out on Silicycle silica gel 60 Å, 230–400 mesh. ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra were recorded in CDCl₃ at room temperature using Agilent DD2 500 and Varian Inova 400 spectrometers. ¹H and ¹³C NMR chemical shifts are reported in ppm downfield of tetramethylsilane and are respectively referenced to tetramethylsilane (δ = 0.00 ppm) and chloroform (δ = 77.16 ppm). For ¹⁹F NMR, CFCI₃ is used as the external

standard. Multiplicities are reported using the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet. High-resolution mass spectra were obtained on a LC/MS–TOF Agilent 6210 using either electrospray ionization (ESI) or atmospheric pressure photoionization (APPI). Infrared spectra were recorded using a Thermo Scientific Nicolet 380 FT-IR spectrometer. Melting points were recorded on a Stanford Research System OptiMelt capillary melting point apparatus and are uncorrected.

2.4.2 Synthèse des α,α -difluorocétones

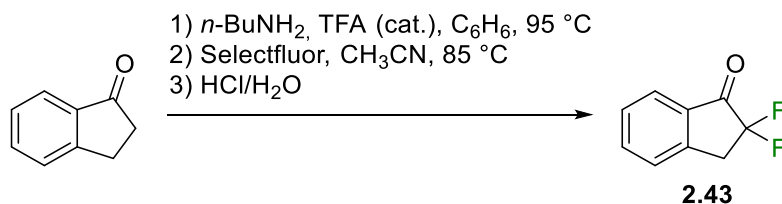


2,2-Difluoro-1-tetralone (2.41). The α,α -difluoroketone was prepared from 1-tetralone following a literature procedure, with the exception that benzene was used instead of cyclohexane as the solvent.¹⁵¹ On a 20.0 mmol scale, the desired product (2.60 g, 71%) was isolated as an orange solid by flash chromatography using 30% CH₂Cl₂/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁵¹

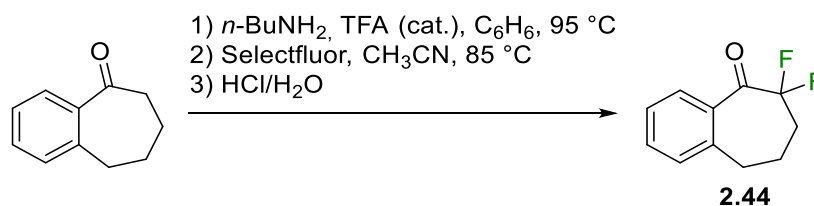


2,2-Difluoro-6-methoxy-1-tetralone (2.42). The α,α -difluoroketone was prepared from 6-methoxy-1-tetralone following a literature procedure, with the exception that benzene was used instead of cyclohexane as the solvent.¹⁵¹ On a 7.57 mmol scale, the desired product (583 mg, 36%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶

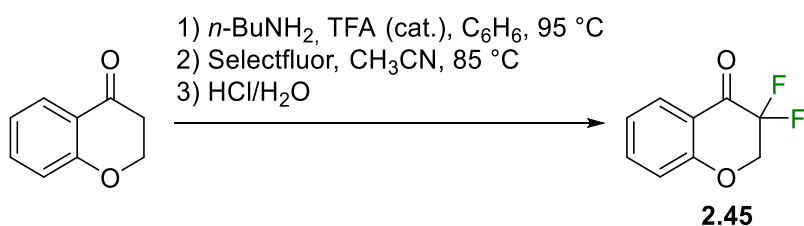
¹⁵¹ Pravst, I.; Zupan, M.; Stavber, S. *Synthesis* **2005**, 3140.



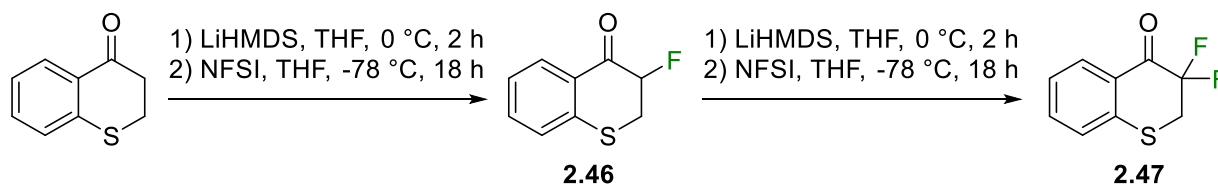
2,2-Difluoro-1-indanone (2.43). The α,α -difluoroketone was prepared from 1-indanone following a literature procedure, with the exception that benzene was used instead of cyclohexane as the solvent.¹⁵¹ On a 7.57 mmol scale, the desired product (859 mg, 67%) was isolated as a brown solid by flash chromatography using 5% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁵¹



6,6-Difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-one (2.44). The α,α -difluoroketone was prepared from benzosuberone following a literature procedure, with the exception that benzene was used instead of cyclohexane as the solvent.¹⁵¹ On a 4.55 mmol scale, the desired product (390 mg, 44%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 10% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁵¹

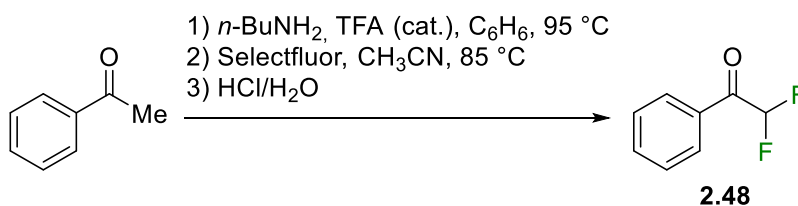


3,3-Difluorochroman-4-one (2.45). The α,α -difluoroketone was prepared from 4-chromanone following a literature procedure, with the exception that benzene was used instead of cyclohexane as the solvent.¹⁵¹ On a 7.57 mmol scale, the desired product (286 mg, 21%) was isolated as an orange oil by flash chromatography using 10% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶



3-Fluorothiochroman-4-one (2.46). The α -fluoroketone was prepared from thiochroman-4-one (**2.46**) following a literature procedure.¹⁵² On a 6.09 mmol scale, the desired product (591 mg, 53%) was isolated as a yellow solid by two successive purifications by flash chromatography using 10% acetone/hexanes and 50% CH₂Cl₂/hexanes, respectively. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁵²

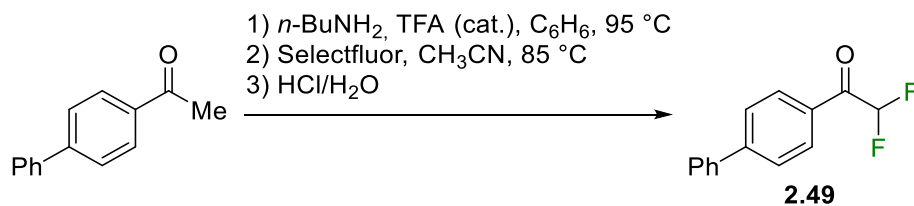
3,3-Difluorothiochroman-4-one (2.47). The α,α -difluoroketone was prepared from 3-fluorothiochroman-4-one (**2.46**) following a literature procedure.¹⁵² On a 3.11 mmol scale, the desired product (440 mg, 71%) was isolated as a pale yellow solid by flash chromatography using 10% Et₂O/hexanes. mp 65-67 °C; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2991, 1742, 1699, 1590, 1440, 1277, 1043, 933, 865, 737 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.50 (t, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.31-7.26 (m, 2H), 3.61 (t, 2H, $J = 12.8 \text{ Hz}$); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -110.7 (t, 1F, $J = 12.7 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 182.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.1 \text{ Hz}$), 140.7, 134.9, 131.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 1.0 \text{ Hz}$), 128.9, 127.4, 126.1, 110.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 252 \text{ Hz}$), 33.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 27.2 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for C₉H₆FOS [M-F]⁺ 181.0118; found 181.0143.



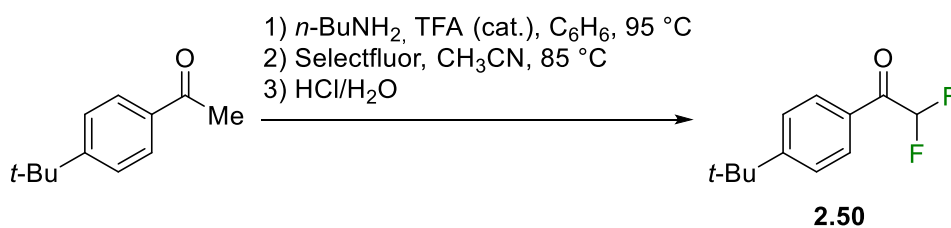
2,2-Difluoro-1-phenylethan-1-one (2.48). The α,α -difluoroketone was prepared from acetophenone following a literature procedure.¹⁵² On a 34.0 mmol scale, the desired product (1.63 g, 31%) was isolated as an orange oil by flash chromatography using 5% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁵³

¹⁵² Bélanger, É.; Houze, C.; Guimond, N.; Cantin, K.; Paquin, J.-F. *Chem. Commun.* **2008**, 3251.

¹⁵³ Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 357.



1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2,2-difluoroethan-1-one (2.49). The α,α -difluoroketone was prepared from 4-acetylbiphenyl following a literature procedure.¹⁵² On a 10.2 mmol scale, the desired product (1.52 g, 64%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 5% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.^{58a}



1-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-2,2-difluoroethanone (2.50). The α,α -difluoroketone was prepared from 4'-*tert*-butylacetophenone following a literature procedure, with the exception that benzene was used instead of cyclohexane as the solvent.¹⁵¹ On a 3.72 mmol scale, the desired product (421 mg, 53%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 30% CH₂Cl₂/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁵⁴

2.4.3 Synthèse des 3,3-difluoropropènes

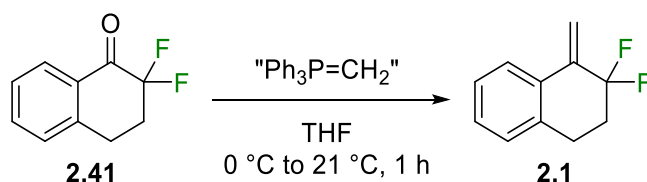
Typical procedure for the Wittig olefination of α,α -difluoroketones:

Procedure A: To a 0 °C suspension of the phosphonium salt (1.1 equiv.) in THF (0.16 M) were subsequently added HMDS (1.1 equiv.) and *n*-BuLi (1.1 equiv.), and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature to provide the phosphonium ylide Ph₃P=CH₂. A solution of the α,α -difluoroketone (1 equiv.) in THF (0.6 M) was added at 0 °C. The resulting solution was refluxed for 16 hours. The resulting mixture was diluted with pentane, washed with saturated NaHCO₃ (1x) and brine (1x), then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*.

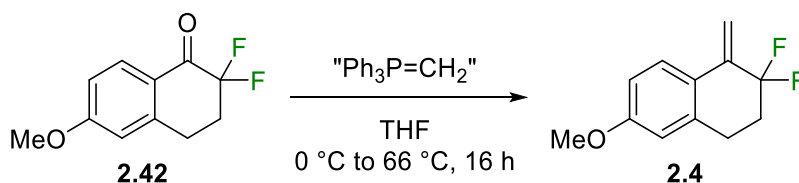
¹⁵⁴ Krane Thvedt, T. H.; Kaasa, K.; Sundby, E.; Charnock, C.; Hoff, B. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 68, 482.

Procedure B: To a 0 °C suspension of the phosphonium salt (1.1 equiv.) in THF (0.16 M) were subsequently added HMDS (1.1 equiv.) and *n*-BuLi (1.1 equiv.), and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature to provide the phosphonium ylide Ph₃P=CH₂. A solution of the α,α-difluoroketone (1 equiv.) in THF (0.6 M) was added at 0 °C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 hours. The resulting mixture was diluted with pentane, washed with saturated NaHCO₃ (1x) and brine (1x), then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*.

Procedure C: To a 0 °C suspension of the phosphonium salt (1.1 equiv.) in THF (0.16 M) were subsequently added HMDS (1.1 equiv.) and *n*-BuLi (1.1 equiv.), and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature to provide the phosphonium ylide Ph₃P=CH₂. A solution of the α,α-difluoroketone (1 equiv.) in THF (0.6 M) was added at 0 °C. The resulting solution was stirred at room temperature for 1 hour. The resulting mixture was diluted with pentane, washed with saturated NaHCO₃ (1x) and brine (1x), then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*.

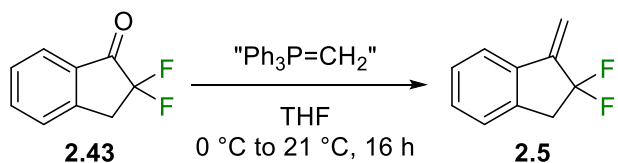


2,2-Difluoro-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (2.1). The 3,3-difluoropropene was prepared following procedure C for the Wittig olefination of α,α-difluoroketone **2.41**. On a 5.59 mmol scale, the desired product (1.02 g, 80%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using pentane. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶

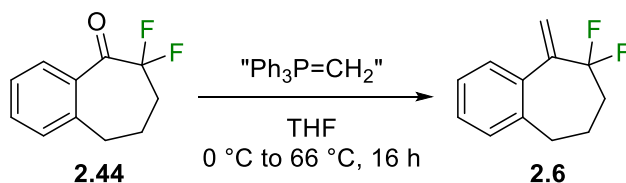


2,2-Difluoro-6-methoxy-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (2.4). The 3,3-difluoropropene was prepared following procedure A for the Wittig olefination of α,α-difluoroketone **2.42**. On a 2.63 mmol scale, the desired product (482 mg, 87%) was isolated

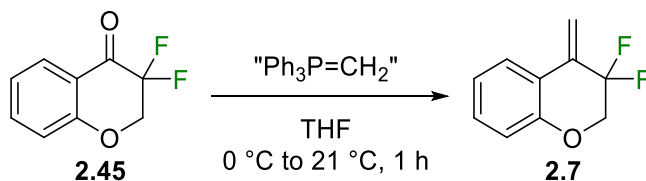
as a colorless oil by flash chromatography using 5% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶



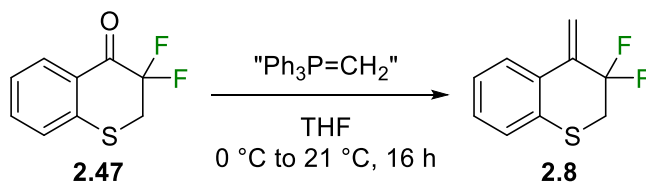
2,2-Difluoro-1-methylene-2,3-dihydro-1H-indene (2.5). The 3,3-difluoropropene was prepared following procedure B for the Wittig olefination of α,α -difluoroketone **2.43**. On a 4.59 mmol scale, the desired product (424 mg, 56%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using pentane. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶



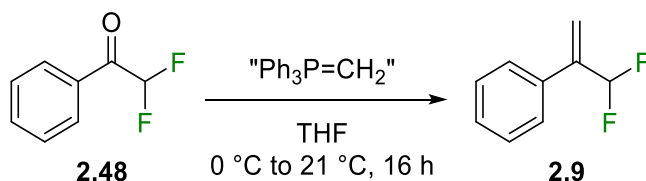
6,6-Difluoro-5-methylene-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulene (2.6). The 3,3-difluoropropene was prepared following procedure A for the Wittig olefination of α,α -difluoroketone **2.44**. On a 13.6 mmol scale, the desired product (298 mg, 77%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using pentane. Spectroscopic data was in agreement with the literature.^{58a}



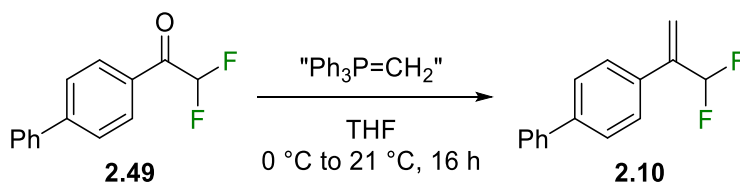
3,3-Difluoro-4-methylenechroman (2.7). The 3,3-difluoropropene was prepared following procedure C for the Wittig olefination of α,α -difluoroketone **2.45**. On a 1.41 mmol scale, the desired product (112 mg, 44%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶



3,3-Difluoro-4-methylenethiochroman (2.8). The 3,3-difluoropropene was prepared following procedure B for the Wittig olefination of α,α -difluoroketone **2.47**. On a 1.94 mmol scale, the desired product (265 mg, 69%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using pentane. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3059, 2933, 1866, 1592, 1486, 1418, 1259, 1170, 1024, 927, 737\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.22-7.13 (m, 3H), 5.86-5.85 (m, 2H), 3.32 (t, 2H, $J = 11.7\text{ Hz}$); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -95.3 (t, 1F, $J = 11.6\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 138.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 22.9\text{ Hz}$), 134.9, 131.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.9\text{ Hz}$), 128.9, 126.9 (2C), 125.8, 116.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 244\text{ Hz}$), 114.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 7.6\text{ Hz}$), 33.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 30.0\text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FS}$ $[\text{M-F}]^+$ 179.0325; found 179.0297.



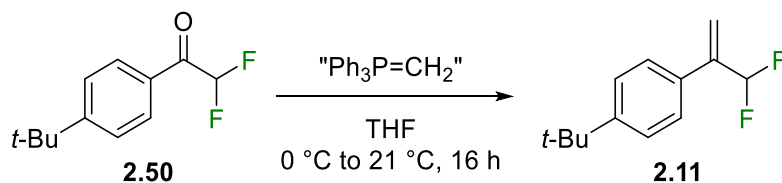
(3,3-Difluoroprop-1-en-2-yl)benzene (2.9). The 3,3-difluoropropene was prepared following procedure C for the Wittig olefination of α,α -difluoroketone **2.48**. On a 10.4 mmol scale, the desired product (237 mg, 15%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using pentane. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁵⁵



4-(3,3-Difluoroprop-1-en-2-yl)-1,1'-biphenyl (2.10). The 3,3-difluoropropene was prepared following procedure B for the Wittig olefination of α,α -difluoroketone **2.49**. On a

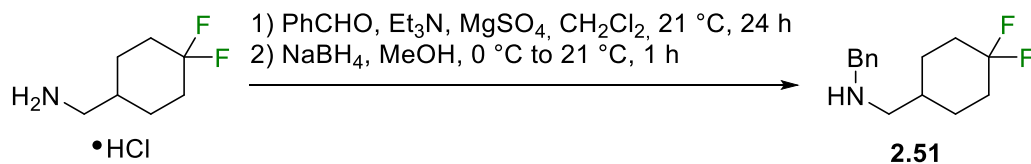
¹⁵⁵ Walkowiak, J.; Martinez del Campo, T.; Ameduri, B.; Gouverneur, V. *Synthesis* **2010**, 1883.

6.55 mmol scale, the desired product (842 mg, 56%) was isolated as a white solid by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.^{58a}



1-(tert-Butyl)-4-(3,3-difluoroprop-1-en-2-yl)benzene (2.11). The 3,3-difluoropropene was prepared following procedure B for the Wittig olefination of α,α -difluoroketone **2.50**. On a 1.90 mmol scale, the desired product (324 mg, 81%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using pentane. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3092, 2963, 2870, 1911, 1517, 1364, 1105, 1026, 929, 839 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.39 (m, 4H), 6.39 (t, 1H, $J = 55.3 \text{ Hz}$), 5.72 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 1.33 (s, 9H); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -113.2 (d, 2F, $J = 55.4 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 151.9, 141.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 20.0 \text{ Hz}$), 131.9, 126.7, 125.7, 118.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 9.7 \text{ Hz}$), 115.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 240 \text{ Hz}$), 34.8, 31.4; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_2$ [M^*] $^+$ 210.1215; found 210.1204.

2.4.4 Synthèse d'une amine benzylique



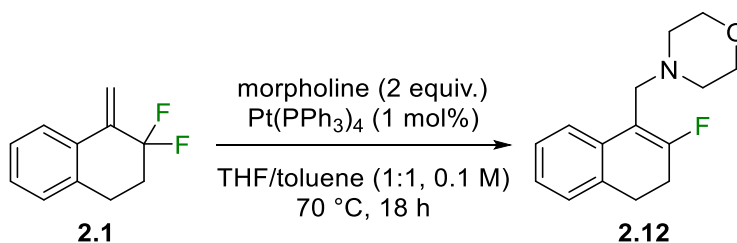
N-Benzyl-1-(4,4-difluorocyclohexyl)methanamine (2.51). (4,4-Difluorocyclohexyl)-methanamine hydrochloride (200 mg, 1.08 mmol), benzaldehyde (119 μL , 1.08 mmol) and triethylamine (0.75 mL, 5.39 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (4 mL). Then, MgSO_4 (259 mg, 2.16 mmol) was added and the mixture was stirred for 24 hours at room temperature, at which point the solvent was removed *in vacuo*. The residue was taken up in MeOH (4 mL) and cooled down to 0 °C. NaBH_4 (41 mg, 1.08 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Water was poured in and the mixture was extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (258 mg, 100%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 5% MeOH/ CH_2Cl_2 . IR (ATR, ZnSe)

$\nu = 3028, 2937, 2864, 2816, 1451, 1358, 1109, 961, 742, 699 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.24 (m, 5H), 3.78 (s, 2H), 2.52 (d, 2H, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.76-1.62 (dt, 2H, $J = 33.4, 13.4, 4.0 \text{ Hz}$), 1.53 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -91.3 (d, 1F, $J = 235 \text{ Hz}$), -101.9 (d, 1F, $J = 235 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 128.5, 128.2, 127.1, 123.9 (dd, $J_{\text{C-F}} = 242, 240 \text{ Hz}$), 54.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.7 \text{ Hz}$), 54.3, 36.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.4 \text{ Hz}$), 33.4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 25.4, 22.5 \text{ Hz}$), 27.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.6 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240.1558; found 240.1568.

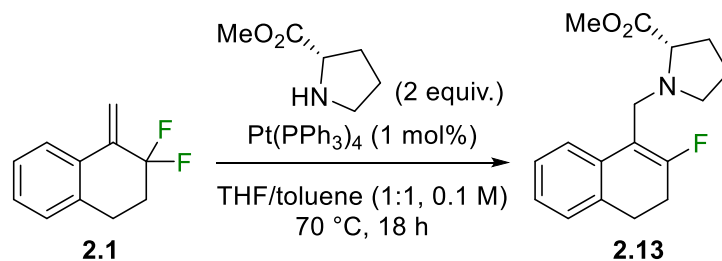
2.4.5 Amination allylique des 3,3-difluoropropènes

Typical procedure for the allylic amination of 3,3-difluoropropenes:

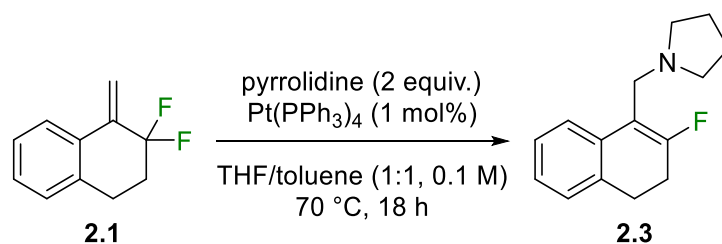
To an argon-flushed vial containing $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ (1 mol%) was added a solution of 3,3-difluoropropene (50 mg, 1 equiv.) and amine (2 equiv.) in THF/toluene (1:1, 0.1 M). The resulting mixture was stirred at 70 °C or 110 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*.



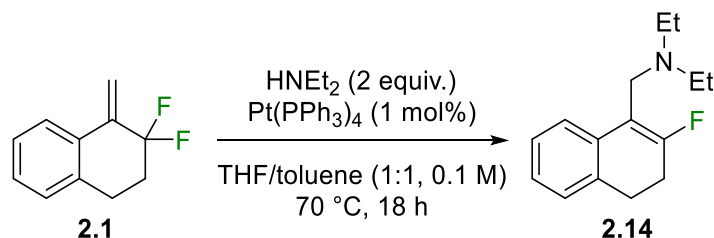
4-((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)morpholine (2.12). Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.1** (50 mg, 0.277 mmol) and morpholine (48 μL , 0.555 mmol), the desired product (47 mg, 68%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 15% Et_2O /hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶



(S)-Methyl 1-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)pyrrolidine-2-carboxylate (2.13). Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.1** (50 mg, 0.277 mmol) and L-proline methyl ester (72 mg, 0.555 mmol), the desired product (49 mg, 61%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 10% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶

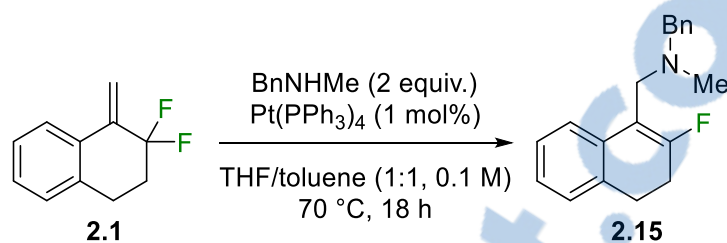


1-((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)pyrrolidine (2.3). Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.1** (50 mg, 0.277 mmol) and pyrrolidine (232 μ L, 2.77 mmol), the desired product (40 mg, 62%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶



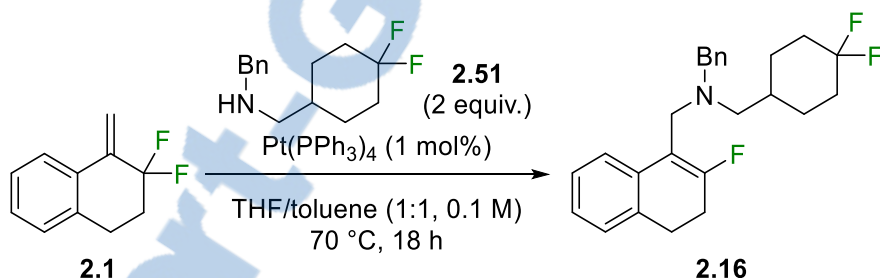
N-Ethyl-N-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)ethanamine (2.14). The monofluoroalkene was prepared following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.1** (50 mg, 0.277 mmol) and diethylamine (57 μ L, 0.555 mmol), the desired product (41 mg, 63%) was isolated as a pale yellow oil by flash

chromatography using 15% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶



***N*-Benzyl-1-(2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-*N*-methylmethanamine (2.15).**

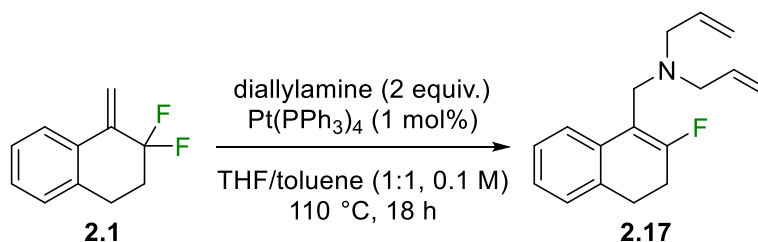
Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.1** (50 mg, 0.277 mmol) and *N*-methylbenzylamine (72 μ L, 0.555 mmol), the desired product (72 mg, 92%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using a solvent gradient ranging from 100% hexanes to 10% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶



***N*-Benzyl-1-(4,4-difluorocyclohexyl)-*N*-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)methanamine (2.16).**

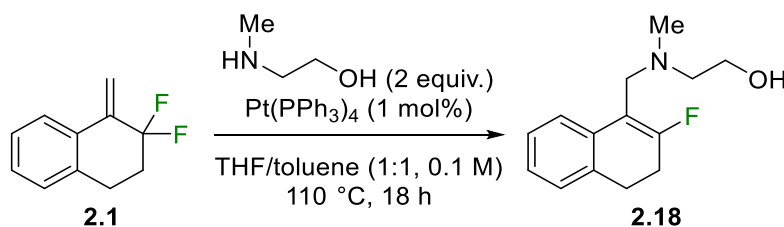
Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.1** (50 mg, 0.277 mmol) and amine **2.51** (133 mg, 0.555 mmol), the desired product (65 mg, 59%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 2% Et₂O/hexanes. mp 87-90 $^\circ$ C; IR (ATR, ZnSe) ν = 2934, 2792, 1677, 1488, 1448, 1260, 1112, 965, 763, 747 cm^{-1} ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.20 (m, 6H), 7.10-7.05 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.43 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 2.87 (td, 2H, J = 8.3, 2.2 Hz), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.28 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 3H), 1.06-0.98 (m, 2H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -91.8 (d, 1F, J = 235 Hz), -101.0 (d, 1F, J = 236 Hz), -102.4 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 268 Hz), 139.8, 134.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 6.0 Hz), 132.9, 129.4, 128.2, 127.11, 127.09,

126.3, 126.1 (d, $J_{C-F} = 1.9$ Hz), 124.7 (d, $J_{C-F} = 6.4$ Hz), 124.1 (dd, $J_{C-F} = 242, 240$ Hz), 112.1 (d, $J_{C-F} = 10.4$ Hz), 60.0, 59.7 (d, $J_{C-F} = 2.0$ Hz), 48.6 (d, $J_{C-F} = 3.8$ Hz), 34.2, 33.3 (dd, $J_{C-F} = 25.1, 22.6$ Hz), 28.8 (d, $J_{C-F} = 7.0$ Hz), 27.4 (d, $J_{C-F} = 9.2$ Hz), 25.1 (d, $J_{C-F} = 25.0$ Hz); HRMS-ESI calcd for $C_{25}H_{29}F_3N$ $[M+H]^+$ 400.2247; found 400.2259.



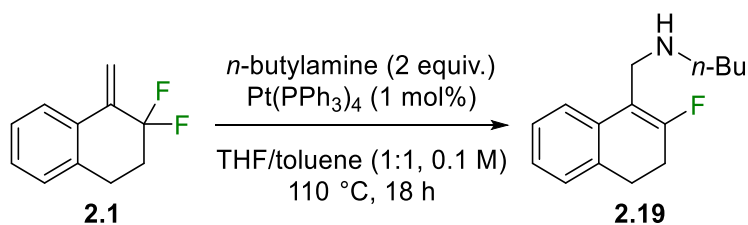
***N*-Allyl-*N*-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)prop-2-en-1-amine (2.17).**

Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.1** (50 mg, 0.277 mmol) and diallylamine (71 μ L, 0.555 mmol), a yield of 5% was estimated by ^{19}F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -102.4 (s, 2F, 0.0149 mmol, 5%).

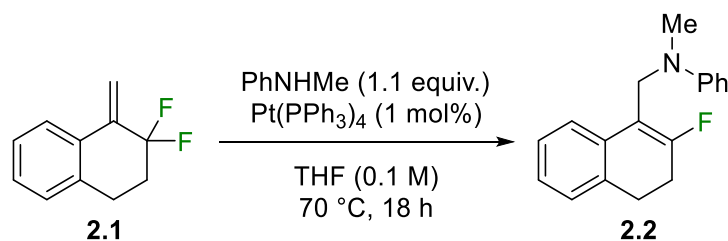


2-(((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)(methyl)amino)ethan-1-ol (2.18).

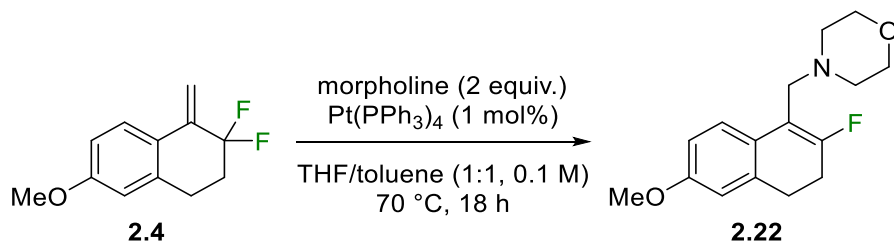
Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.1** (50 mg, 0.277 mmol) and 2-(methylamino)ethanol (45 μ L, 0.555 mmol), a yield of 8% was estimated by ^{19}F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -102.4 (s, 2F, 0.0209 mmol, 8%).⁵⁶



***N*-((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)butan-1-amine (2.19)**. Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.1** (50 mg, 0.277 mmol) and *n*-butylamine (55 μ L, 0.555 mmol), a yield of 11% was estimated by ¹⁹F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -103.5 (s, 2F, 0.0315 mmol, 11%).⁵⁶

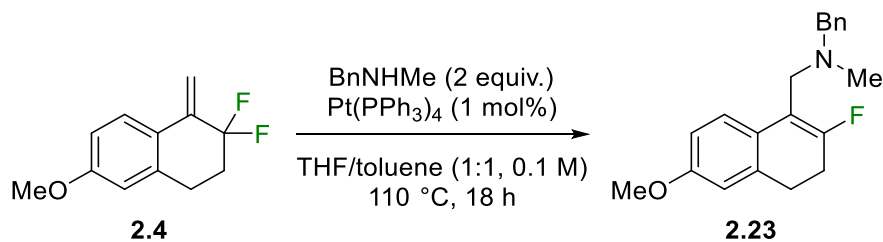


***N*-((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)-*N*-methylaniline (2.2)**. To an argon-flushed vial containing Pt(PPh₃)₄ (3.4 mg, 0.0028 mmol, 1 mol%) was added a solution of 3,3-difluoropropene **2.1** (50 mg, 0.277 mmol, 1 equiv.) and *N*-methylaniline (33 μ L, 0.305 mmol, 1.1 equiv.) in THF (1:1, 2.8 mL). The resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. A yield of 27% was estimated by ¹⁹F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -102.1 (s, 1F, 0.0743 mmol, 27%).^{58b}

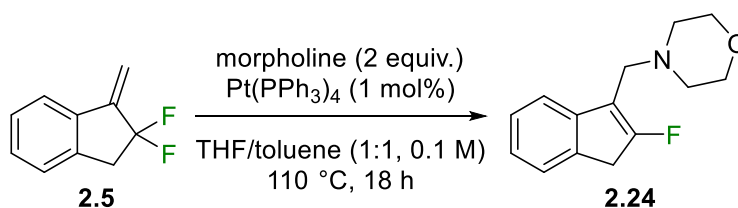


4-((2-Fluoro-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)morpholine (2.22).

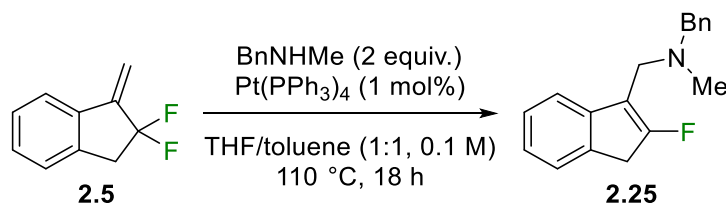
Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.4** (50 mg, 0.238 mmol) and morpholine (41 μ L, 0.476 mmol), the desired product (47 mg, 72%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2939, 2835, 1682, 1607, 1498, 1250, 1114, 1003, 863, 813 cm^{-1} ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.73 (dd, 1H, J = 8.4, 2.3 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.67 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 3.37 (d, 2H, J = 2.3 Hz), 2.93 (td, 2H, J = 8.1, 1.9 Hz), 2.55 (m, 2H), 2.48 (m, 4H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -105.0 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.5 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 267 Hz), 158.1, 134.6, 127.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 5.6 Hz), 125.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 6.6 Hz), 113.7, 111.2, 110.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 11.3 Hz), 67.2, 55.4, 53.5, 51.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.8 Hz), 29.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.2 Hz), 24.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 25.3 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₆H₂₁FNO₂ [M+H]⁺ 278.1551; found 278.1558.

***N*-Benzyl-1-(2-fluoro-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-*N*-methylmethanamine (2.23).**

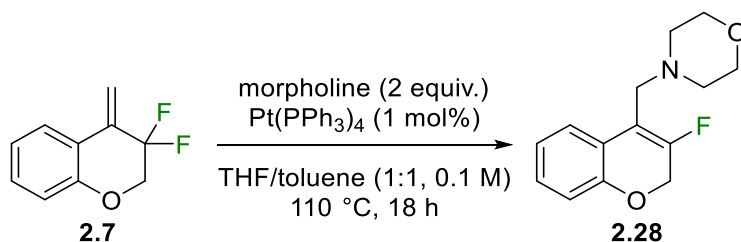
Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.4** (50 mg, 0.238 mmol) and morpholine (61 μ L, 0.476 mmol), the desired product (44 mg, 59%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2940, 2835, 2784, 1682, 1496, 1250, 1132, 1011, 738, 698 cm^{-1} ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.22 (m, 7H), 6.71-6.66 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.92 (td, 2H, J = 7.9, 1.4 Hz), 2.54 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -105.8 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 266 Hz), 158.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.1 Hz), 139.6, 134.6, 129.4, 128.3, 127.1, 126.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 5.8 Hz), 125.7 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 6.6 Hz), 113.6, 111.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 9.2 Hz), 111.2, 62.3, 55.4, 50.7 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.7 Hz), 42.2, 29.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.2 Hz), 25.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 25.3 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₆H₂₁FNO₂ [M+H]⁺ 312.1758; found 312.1769.



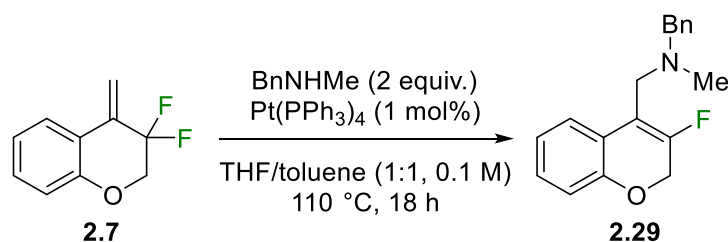
4-((2-Fluoro-1*H*-inden-3-yl)methyl)morpholine (2.24). Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.5** (50 mg, 0.301 mmol) and morpholine (52 μL , 0.602 mmol), the desired product (25 mg, 36%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2957, 2853, 2813, 1668, 1456, 1317, 1115, 1004, 864, 760 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.31 (d, 1H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.28 (t, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.16 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 3.69 (t, 4H, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 3.49 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.49 (m, 4H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -124.7 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 282 \text{ Hz}$), 143.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.3 \text{ Hz}$), 134.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.0 \text{ Hz}$), 126.9, 124.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.4 \text{ Hz}$), 123.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.3 \text{ Hz}$), 120.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.8 \text{ Hz}$), 114.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.3 \text{ Hz}$), 67.2, 53.7, 51.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.7 \text{ Hz}$), 35.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.0 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for C₁₄H₁₇FNO [M+H]⁺ 234.1289; found 234.1285.



***N*-Benzyl-1-(2-fluoro-1*H*-inden-3-yl)-*N*-methylmethanamine (2.25).** Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.5** (50 mg, 0.301 mmol) and *N*-methylbenzylamine (78 μL , 0.602 mmol), the desired product (48 mg, 60%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 10% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶

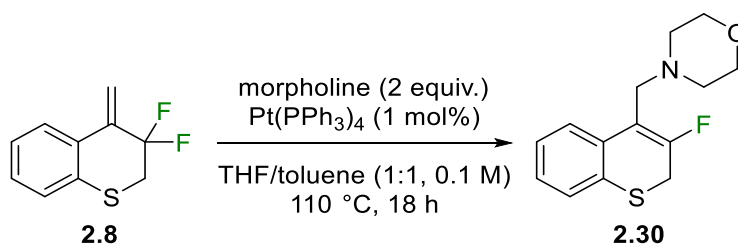


4-((3-Fluoro-2*H*-chromen-4-yl)methyl)morpholine (2.28). Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.7** (50 mg, 0.274 mmol) and morpholine (47 μL , 0.549 mmol), the desired product (32 mg, 46%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2957, 2852, 1702, 1488, 1454, 1181, 1114, 1003, 865, 752 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.10 (t, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.95 (t, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 6.83 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 4.80 (s, 2H), 3.69 (t, 4H, $J = 4.3 \text{ Hz}$), 3.37 (s, 2H), 2.50 (s, 4H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -118.3 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 152.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 271 \text{ Hz}$), 151.7, 128.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2 \text{ Hz}$), 125.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.3 \text{ Hz}$), 122.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.1 \text{ Hz}$), 122.1, 115.7, 108.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.7 \text{ Hz}$), 67.2, 63.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 37.5 \text{ Hz}$), 53.5, 50.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.1 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for C₁₄H₁₇FNO₂ [M+H]⁺ 250.1238; found 250.1225.

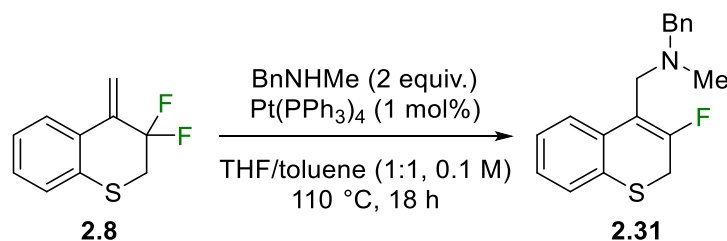


***N*-Benzyl-1-(3-fluoro-2*H*-chromen-4-yl)-*N*-methylmethanamine (2.29).** Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.7** (50 mg, 0.274 mmol) and *N*-methylbenzylamine (71 μL , 0.549 mmol), the desired product (69 mg, 89%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3029, 2838, 2787, 1701, 1488, 1453, 1180, 1052, 738, 698 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.31-7.23 (m, 5H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.92 (t, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 6.81 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 4.78 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -119.0 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 152.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 270 \text{ Hz}$), 151.7, 139.2, 129.3, 128.3, 127.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.1 \text{ Hz}$), 127.2, 125.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.3 \text{ Hz}$), 122.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.1 \text{ Hz}$), 122.0, 115.6, 109.5 (d, $J_{\text{C-F}}$

= 8.6 Hz), 63.6 (d, J_{C-F} = 37.6 Hz), 62.3, 49.8 (d, J_{C-F} = 2.2 Hz), 42.2; HRMS-ESI calcd for $C_{18}H_{19}FNO$ $[M+H]^+$ 284.1445; found 284.1446.



4-((3-Fluoro-2H-thiochromen-4-yl)methyl)morpholine (2.30). Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.8** (50 mg, 0.252 mmol) and morpholine (44 μ L, 0.505 mmol), the desired product (55 mg, 82%) was isolated as a colorless oil that rapidly turns dark pink upon flash chromatography using 20% Et₂O/hexane. IR (ATR, ZnSe) ν = 2957, 2851, 1678, 1470, 1295, 1194, 1114, 1002, 863, 750 cm^{-1} ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.25 (d 1H, J = 7.3 Hz), 7.16 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.10 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 3.68 (t, 4H, J = 4.2 Hz), 3.58 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.41 (d, 2H, 3.1 Hz), 2.49 (m, 4H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -96.7 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 154.6 (d, J_{C-F} = 275 Hz), 133.7 (d, J_{C-F} = 4.4 Hz), 128.9, 127.0 (d, J_{C-F} = 2.0 Hz), 126.8, 126.5 (d, J_{C-F} = 5.9 Hz), 126.2, 112.1 (d, J_{C-F} = 13.2 Hz), 67.2, 53.3, 52.7 (d, J_{C-F} = 3.8 Hz), 25.6 (d, J_{C-F} = 31.8 Hz); HRMS-ESI calcd for $C_{14}H_{17}FNOS$ $[M+H]^+$ 266.1009; found 266.1012.



N-Benzyl-1-(3-fluoro-2H-thiochromen-4-yl)-N-methylmethanamine (2.31). Following the general procedure for the Pt-catalyzed allylic amination using 3,3-difluoropropene **2.8** (50 mg, 0.252 mmol) and *N*-methylbenzylamine (65 μ L, 0.505 mmol), the desired product (68 mg, 90%) was isolated as a pale yellow oil that rapidly turns red upon flash chromatography using 20% Et₂O/hexane. IR (ATR, ZnSe) ν = 3026, 2840, 2787, 1677, 1452, 1290, 1133, 1012, 739, 698 cm^{-1} ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, 1H, J = 7.6

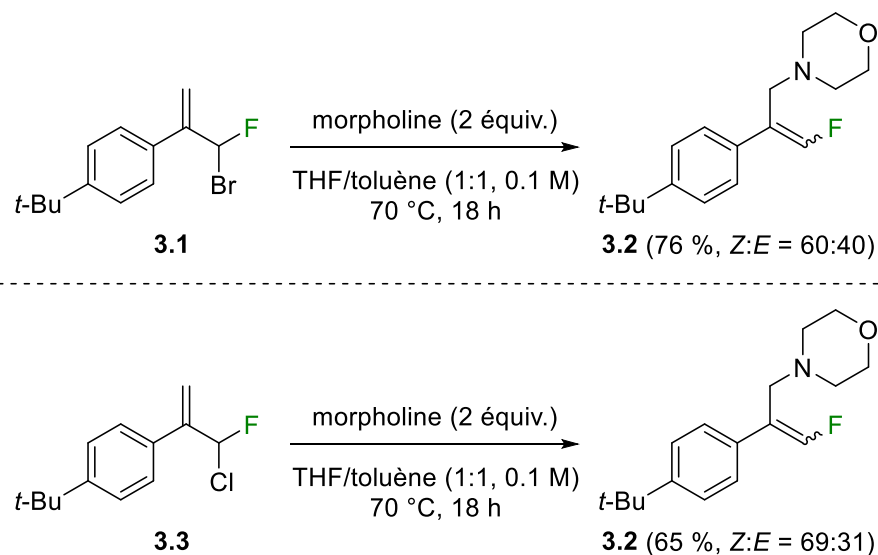
Hz), 7.31-7.23 (m, 6H), 7.13-7.06 (m, 2H), 3.56 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 3.52 (s, 2H), 3.44 (d, 2H, $J = 2.5$ Hz), 2.19 (s, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) -97.6 (s, 1F); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 274$ Hz), 139.3, 133.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.3$ Hz), 129.3, 128.9, 128.3, 127.2, 126.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.1$ Hz), 126.8, 126.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.9$ Hz), 126.1, 113.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.8$ Hz), 62.1, 51.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz), 42.0, 25.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 31.9$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.1217; found 300.1230.

Chapitre 3 :

Préparation de monofluoroalcènes par substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes

3.1 Introduction

Les voies métallocatalysées se sont avérées moins générales que ce que nous espérions pour la préparation des monofluoroalcènes β -substitués à partir des 3,3-difluoropropènes. L'une des difficultés inhérentes à ces systèmes est la grande force du lien C-F, ce qui le rend difficile à briser. Nous avons donc émis l'hypothèse que les 3-chloro-3-fluoropropènes et les 3-bromo-3-fluoropropènes pourraient être de meilleurs substrats puisque l'addition oxydante dans les liens C-Cl et C-Br de ces substrats serait nettement plus facile. Au moment où nous avons posé cette hypothèse, nous travaillions encore sur la substitution allylique catalysée au platine. Sans étonnement, nos premiers essais ont donc été effectués en présence de $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$. Le projet a pris une tournure différente lorsque la réaction entre le 3-bromo-3-fluoropropène acyclique **3.1** et la morpholine a été tentée (**Schéma 3.1**). Nous avons observé la formation immédiate d'un précipité blanc, et ce avant même l'ajout du



^a Ratio d'isomères Z:E déterminé par RMN ¹⁹F.

Schéma 3.1. Premières observations de la substitution allylique sans métal.

catalyseur : une réaction venait donc de se produire ! Cette réaction n'était nulle autre qu'une S_N2' suite à laquelle le monofluoroalcène **3.2** a été observé par RMN dans un rendement de 71 % et dans un ratio d'isomères *Z:E* de 60:40. Un résultat similaire a été obtenu lorsque le 3-chloro-3-fluoropropène **3.3** a été chauffé à 70 °C en présence de morpholine; une amélioration significative du ratio *Z:E* a toutefois été notée.

Nous avons donc entrepris de maximiser nos efforts sur la substitution allylique sans métal des 3-chloro-3-fluoropropènes pour la préparation des monofluoroalcènes β-substitués. Cette nouvelle transformation tire profit du caractère nucléofuge supérieur du chlore par rapport à celui du fluor,^{6,110} un phénomène exploité qu'une dizaine de fois pour des composés avec un chlore et un fluor géminaux.¹⁵⁶

3.2 Résultats et discussion

3.2.1 Substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes cycliques

Nous avons établi qu'il serait plus simple de commencer par étudier la transformation sur des 3-chloro-3-fluoropropènes cycliques puisqu'on s'affranchit alors du souci que représente la stéréosélectivité de la transformation. Pour cela, nous avons dû développer une voie de synthèse des 3-chloro-3-fluoropropènes cycliques (**Schéma 3.2**). Les cétones correspondantes ont encore une fois été sélectionnées comme produits de départ. Il a été choisi de façon purement arbitraire d'introduire le fluor avant le chlore. La monofluoration en α des cétones s'est faite dans les conditions décrites par Batey où de l'acide sulfurique est adjoint en quantité catalytique au Selectfluor afin d'accélérer la transformation.¹⁵⁷ L'introduction du chlore s'est par la suite faite à l'aide du NCS¹⁵⁸ après avoir converti la

¹⁵⁶ (a) Castelhana, A. L.; Krantz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3491; (b) Bailey, P. D.; Boa, A. N.; Crofts, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7457; (c) Xu, B.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3518; (d) Shibatomi, K.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5796; (e) Shibatomi, K.; Narayama, A.; Soga, Y.; Muto, T.; Iwasa, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2944; (f) Liang, Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5520; (g) Jiang, X.; Sakthivel, S.; Kulbitski, K.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9548; (h) Jiang, X.; Gandelman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2542; (i) Yasui, N.; Mayne, C. G.; Katzenellenbogen, J. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5540; (j) Verhoog, S.; Pfeifer, L.; Khotavivattana, T.; Calderwood, S.; Collier, T. L.; Wheelhouse, K.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Synlett* **2015**, 27, 25.

¹⁵⁷ Liu, J.; Chan, J.; Bryant, C. M.; Duspara, P. A.; Lee, E. E.; Powell, D.; Yang, H.; Liu, Z.; Walpole, C.; Roberts, E.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2971.

¹⁵⁸ Pour la synthèse de l'analogue bromé, le Br₂ dans l'acide acétique a été employé.

cétone en éther d'énol silylé à l'aide du TMSOTf.¹⁵⁹ Il ne restait alors plus qu'à procéder à l'oléfination du carbonyle, ce qui s'est avéré plus difficile qu'attendu. L'oléfination de Wittig que nous utilisions auparavant pour la synthèse des 3,3-difluoropropènes menait principalement à de la décomposition, vraisemblablement par élimination de HCl. Après plusieurs essais, nous avons finalement identifié l'oléfination de Peterson¹⁶⁰ comme étant une méthode acceptable. Il a toutefois fallu forcer la décomposition du β -hydroxysilane intermédiaire, nos meilleures conditions étant avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Malgré tous nos efforts, le 3-chloro-3-fluoropropène dérivé de la benzosubérone **3.8** n'a cependant jamais pu être préparé puisque l' α -chloro- α -fluorocétone correspondante est récupérée intacte après avoir été soumise aux présentes conditions d'oléfination.

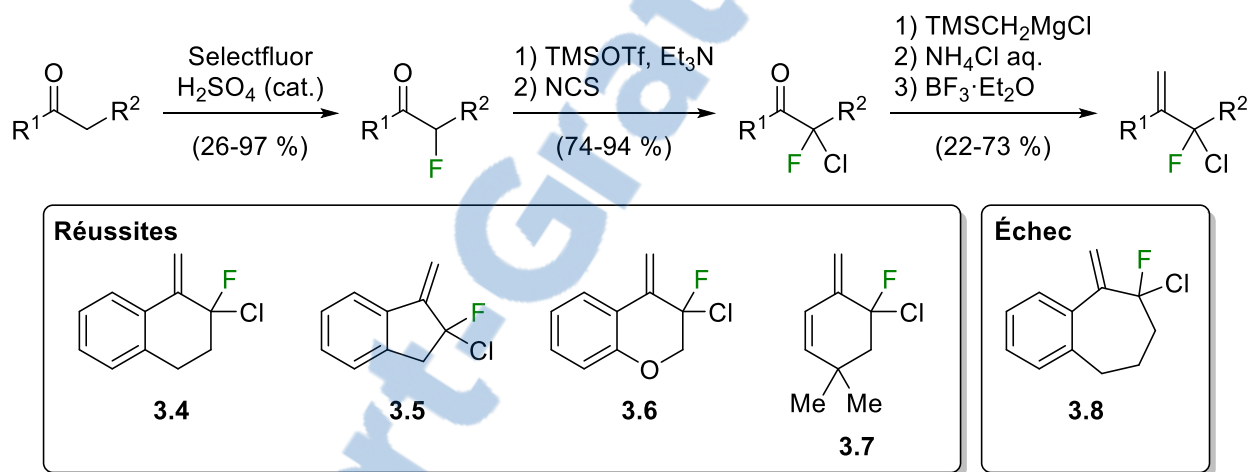


Schéma 3.2. Préparation des 3-chloro-3-fluoropropènes cycliques.

La préparation du β -aminomonofluoroalcène **3.9** a une nouvelle fois servi de réaction modèle pour l'optimisation de la transformation. Quoiqu'une variété de solvants (THF, Et_2O , CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CH_3CN , DMF, toluène) se soit montrée compatible avec la réaction, nous avons porté notre choix sur le THF et nous avons noté un effet bénéfique de l'ajout de triéthylamine au mélange réactionnel (**Schéma 3.3**). Nous croyons que ceci découle du fait que la triéthylamine trappe le HCl formé au cours de la réaction au lieu de la morpholine,

¹⁵⁹ Le TMSOTf serait $6,7 \times 10^8$ fois plus réactif que le TMSCl, voir : Hiyama, T.; Yamamoto, H. *Organic Reactions with Fluorinated Reagents*. In *Organofluorine Compounds*; Yamamoto, H., éd.; Springer: Berlin, Heidelberg, Allemagne, 2000, p. 249-263.

¹⁶⁰ Barrett, A. G. M.; Hill, J. M.; Wallace, E. M.; Flygare, J. A. *Synlett* **1991**, 764.

ce qui laisse davantage de nucléophile actif dans le mélange réactionnel. Le produit désiré a ainsi pu être isolé dans un rendement de 96 %, ce qui se compare favorablement à ce qui avait été obtenu auparavant par le biais de la catalyse au palladium (72 %) ⁵⁶ et de la catalyse au platine (68 %) ¹²².

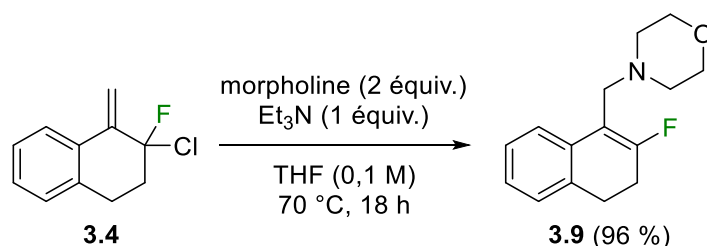
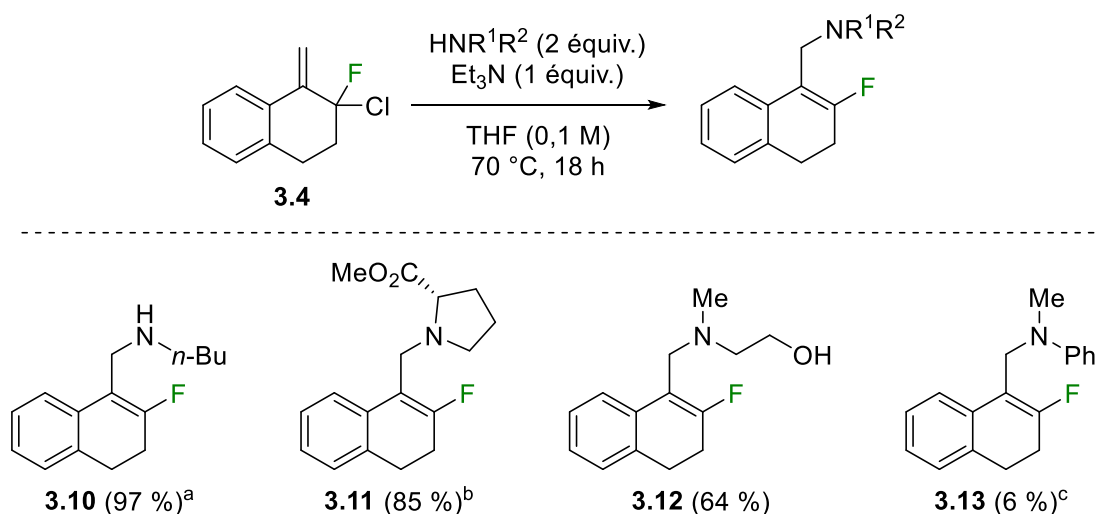


Schéma 3.3. Conditions optimisées pour l'amination allylique de **3.4**.

Encouragés par ce résultat, nous avons rapidement entrepris d'utiliser d'autres nucléophiles aminés (**Schéma 3.4**). Les amines aliphatiques primaires et secondaires se sont révélées compatibles avec la réaction. Il a toutefois été nécessaire d'opter pour l'utilisation de 10 équivalents de *n*-butylamine afin d'éviter une réaction secondaire de double alkylation et



^a 10 équivalents d'amine ont été utilisés.

^b 5 équivalents d'amine ont été utilisés.

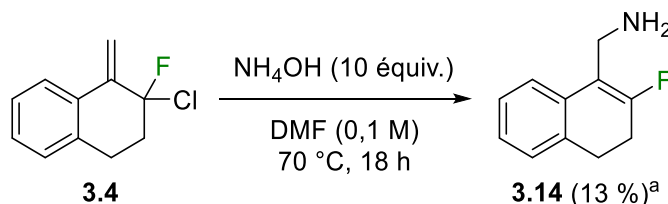
^c Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 3.4. Substitution nucléophile de **3.4** par les amines aliphatiques et aromatiques.

ultimement atteindre un rendement de 97 % du monofluoroalcène **3.10**. La réaction a également pu être effectuée avec le 2-(méthylamino)éthanol comme nucléophile sans que la présence de l'alcool non protégé nuise à la réaction et sans trace de *O*-alkylation. Malheureusement, la transformation est excessivement lente avec les amines aromatiques, de sorte que le monofluoroalcène **3.13** ne s'est formé que dans un rendement de 6 % après 18 heures à 70 °C, pour une conversion du 3-chloro-3-fluoropropène de 10 %.

Nous avons bon espoir à partir de ce point de pouvoir étendre la réaction de substitution allylique à une large gamme de nucléophiles, bien plus inclusive que tout ce que nos systèmes antérieurs avaient pu permettre. Notamment, nous n'avions pas à nous inquiéter d'un éventuel empoisonnement du catalyseur. Ci-après sont détaillés nos succès et nos échecs relatifs à l'emploi d'autres nucléophiles centrés sur l'azote, mais aussi aux nucléophiles soufrés, oxygénés, carbonés ou phosphorés, puis aux hydrures et aux iodures.

Du côté des nucléophiles azotés, nous nous sommes d'abord intéressés à l'ammoniaque, NH₄OH, laquelle permettrait l'installation en une seule étape d'une amine primaire pour former le β-aminomonofluoroalcène **3.14**, un produit déjà connu de notre groupe pour avoir synthétisé en deux étapes à partir d'un 3,3-difluoropropène (53 % sur deux étapes).^{58b} Dans le cas présent, une analyse par RMN ¹⁹F n'a révélé aucune formation du produit dans le THF, même avec 10 équivalents d'ammoniaque. Notre meilleur résultat a été obtenu lorsque nous sommes passés à l'utilisation du DMF comme solvant, où le produit s'est formé à hauteur de 13 %, avec conversion pratiquement complète du produit de départ en produits principalement non fluorés (**Schéma 3.5**).

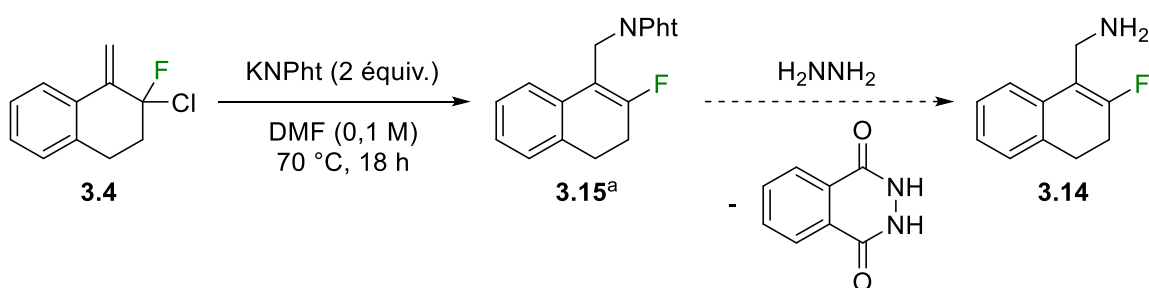


^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 3.5. Utilisation d'ammoniaque comme nucléophile pour la préparation d'un monofluoroalcène présentant une amine primaire.



Nous avons ensuite proposé que l'utilisation du phtalimide comme nucléophile puisse mener au monofluoroalcène **3.15** et que celui-ci puisse être converti en **3.14** dans une étape subséquente par traitement avec de l'hydrazine (**Schéma 3.6**). Essentiellement, on parle donc d'une réaction de Gabriel¹⁶¹ appliquée à un substrat allylique. Quoique bien prometteuse sur papier, cette méthode s'est montrée inefficace. Nous n'en avons fait qu'une analyse qualitative, mais la seule et unique fois où nous l'avons essayée, l'élimination et la substitution nucléophile se sont produites à une vitesse similaire alors que **3.4** n'était pas entièrement consommé.



^a Rendement non déterminé.

Schéma 3.6. Utilisation du phtalimide comme nucléophile pour la préparation d'un monofluoroalcène présentant une amine primaire par la réaction de Gabriel.

Nous nous sommes par la suite tournés vers l'azoture comme nucléophile en sachant que ce groupement peut par la suite être converti en amine primaire, notamment par la réduction de Staudinger.¹⁶² Les azotures allyliques sont cependant prompts à un réarrangement sigmatropique [3,3],¹⁶³ ce qui peut rendre ardue la synthèse d'azotures allyliques régiosélectivement purs. Ceci ne semble toutefois pas avoir été un problème lors des travaux de Yanai et Taguchi sur la préparation d'azotures allyliques fluorés (voir **Schéma 1.28**, p. 25).⁶³ Nous avons donc bon espoir de parvenir à préparer le β-

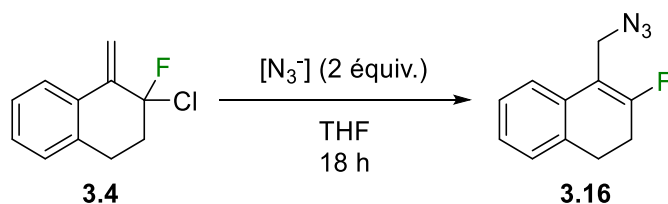
¹⁶¹ Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 919.

¹⁶² Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353.

¹⁶³ (a) Gagneaux, A.; Winstein, S.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5956; (b) Vanderwerf, C. A.; Heasley, V. L. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3534; (c) Arimoto, M.; Yamaguchi, H.; Fujita, E.; Ochai, M.; Nagoa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6289; (d) Chida, N.; Tobe, T.; Murai, K.; Yamazaki, K.; Ogawa, S. *Heterocycles* **1994**, 38, 2383; (e) Packard, M. H.; Cox, J. H.; Suding, V. P.; Topczewski, J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6365.

azidomonofluoroalcène **3.16** (**Tableau 3.1**). Notre premier essai s'est fait avec l'azoture de sodium, mais la faible solubilité du réactif dans le THF semble avoir été un problème puisque **3.16** ne s'est aucunement formé (**entrée 1**). La situation s'est avérée totalement différente lorsque nous avons plutôt eu recours au TBAN₃, où conversion complète a été atteinte à température ambiante après 18 heures avec la formation de **3.16** dans un rendement RMN de 61 % (**entrée 2**). Un produit secondaire fluoré, présent à hauteur de 27 %, a toutefois été observé par RMN ¹⁹F et nous croyons qu'il s'agit de l'autre régioisomère de l'azoture allylique. Ces deux produits se sont cependant montrés instables et n'ont pas pu être isolés par chromatographie sur gel de silice. Nous avons remarqué que la formation du produit secondaire peut être complètement éliminée en abaissant la température à 0 °C; la transformation est plus propre, mais aussi nettement plus lente (**entrée 3**). La conversion peut toutefois être haussée en effectuant la réaction dans un milieu réactionnel plus concentré (**entrées 4 et 5**). Ce n'est guère étonnant lorsqu'on se rappelle que la loi de vitesse des substitutions nucléophiles bimoléculaires implique qu'elles sont accélérées en milieu davantage concentré. De plus, à 0 °C, le TBACl formé

Tableau 3.1. Optimisation de la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes par les azotures.



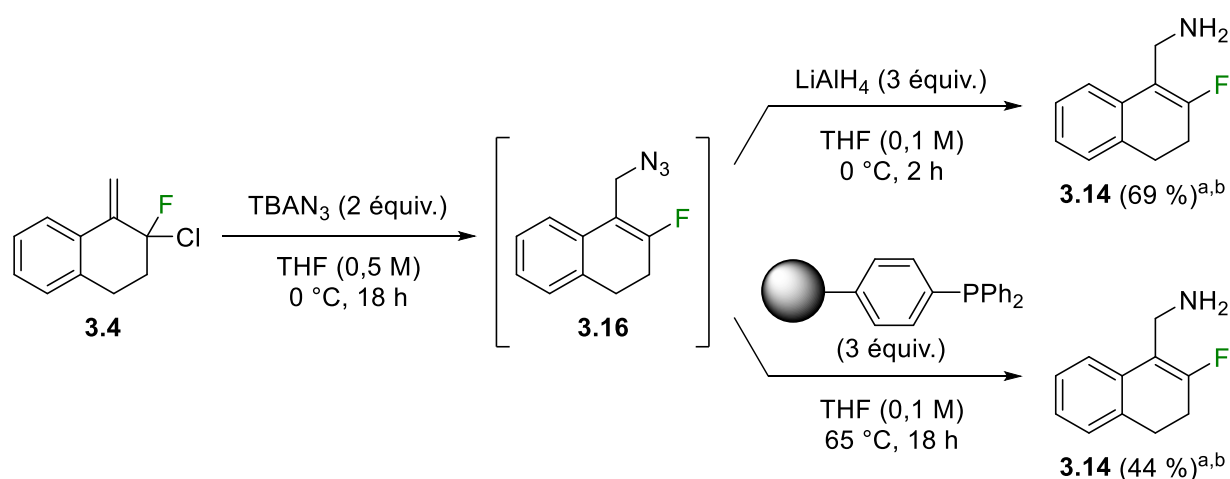
Entrée	[N ₃ ⁻]	Conc. (M)	Temp. (°C)	Conv. ^a (%)	Rend. ^a (%)
1	NaN ₃	0,1	21	5	0
2	TBAN ₃	0,1	21	100	61 [27] ^b
3	TBAN ₃	0,1	0	46	40 [0] ^b
4	TBAN ₃	0,2	0	58	59 [0] ^b
5	TBAN ₃	0,5	0	80	72 [4] ^b

^a Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^b Le rendement de l'autre régioisomère de l'azoture allylique est indiqué entre crochets.

suite à la substitution allylique n'est que faiblement soluble dans le milieu réactionnel, alors que le TBAN_3 l'est totalement. Cette minimisation de la quantité de TBACl en solution pourrait empêcher la régénération du produit de départ via la substitution nucléophile de l'azoture par un chlorure et ainsi partiellement expliquer la hausse du rendement.

Maintenant que nous détenions des conditions satisfaisantes pour la préparation de **3.16**, mais qu'il était impossible de l'isoler, nous nous sommes questionnés à savoir s'il serait possible d'effectuer la réduction de l'azoture directement sur le brut réactionnel (**Schéma 3.7**). La réduction au LiAlH_4 s'est montrée plus performante que la réduction de Staudinger avec la formation du monofluoroalcène **3.14** dans un rendement RMN de 69 % sur deux étapes, indicateur d'une réduction pratiquement quantitative. Quoique nous n'ayons pas poussé la méthode plus loin, il est probable qu'un rendement élevé de **3.14** puisse être obtenu en laissant l'étape de substitution allylique par l'azoture s'effectuer sur une plus longue période afin d'atteindre la conversion complète de **3.4**.



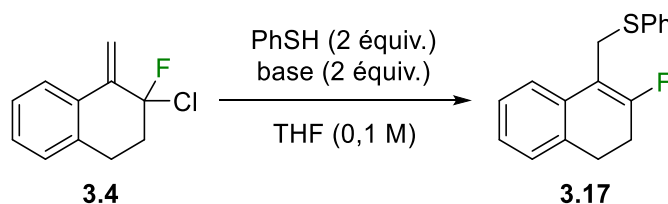
^a Rendement sur deux étapes estimé par RMN ^{19}F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 3.7. Préparation d'une amine primaire par réduction d'un azoture.

Intéressons-nous maintenant à la réaction de substitution allylique employant des thiols (**Tableau 3.2**). Malheureusement, ce que nous croyons être une réaction

d'hydrothiolation¹⁶⁴ *anti*-Markovnikov de l'alcène a eu préséance sur la substitution allylique lorsque nous avons recouru au thiophénol comme nucléophile dans le THF à 70 °C, le tout sur 18 heures (**entrée 1**). La réactivité désirée a cependant été observée lorsque nous avons plutôt opté pour le sel de sodium correspondant, généré à même le milieu réactionnel préalablement à l'ajout de **3.4** (**entrée 2**). Nous avons par la suite noté qu'il s'agissait de conditions bien plus drastiques que nécessaire dans la mesure où le produit s'est formé quantitativement en seulement une heure à température ambiante, avec un rendement isolé du β -mercaptomonofluoroalcène **3.17** de 97 % (**entrée 3**). À noter que la réaction semble également possible si l'on utilise la triéthylamine pour déprotoner le thiophénol ($pK_a \sim 6$),¹⁶⁵ mais qu'elle est bien plus lente (**entrée 4**). Notre attention s'est ensuite portée aux thiols aliphatiques et nous avons découvert que les mêmes conditions réactionnelles pouvaient être employées avec succès, tandis qu'une température plus élevée est requise pour les thiocarboxylates (**Schéma 3.8**).

Tableau 3.2. Optimisation de la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes par les thiols aromatiques.



Entrée	Base	Temp. (°C)	Temps (h)	Conv. ^a (%)	Rend. ^a (%)
1	-	70	18	41	1 ^b
2	NaH	70	18	96	95
3	NaH	21	1	100	100 (97) ^c
4	Et ₃ N	21	1	21	19

^a Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^b Le produit d'hydrothiolation est observé à hauteur de 24 %.

¹⁶⁴ Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540.

¹⁶⁵ Pryor, W. A.; Church, D. F.; Govindan, C. K.; Crank, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 156.

^c Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

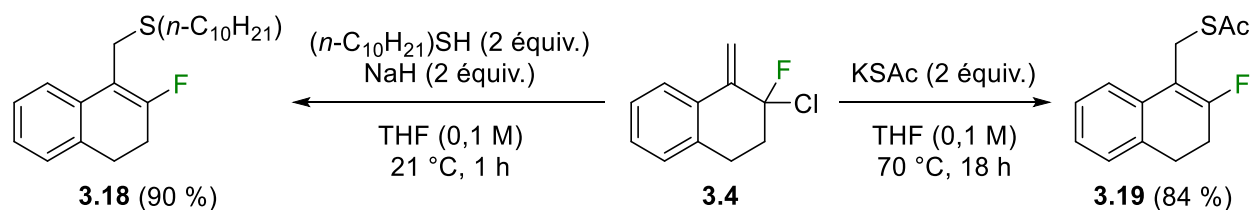


Schéma 3.8. Substitution nucléophile de **3.4** par les nucléophiles soufrés.

En tirant profit des températures différentes optimales pour la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes par les amines et par les thiolates, l'utilisation de l'ester méthylique de la L-cystéine a mené au produit de *S*-alkylation **3.20** dans un rendement de 70 % sans trace de *N*-alkylation, même en absence d'un groupement protecteur sur l'amine (**Schéma 3.9**). On remarquera que le DMF a dû être employé comme solvant, car aucune réaction n'a été observée dans le THF, ce qui est probablement attribuable au manque de solubilité des réactifs. Le carbonate de sodium a été employé comme base pour la double déprotonation du nucléophile, soit la conversion de l'ammonium en amine ainsi que du thiol en thiolate.

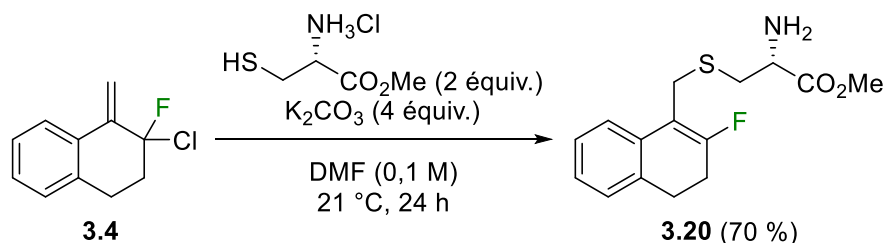


Schéma 3.9. Substitution nucléophile de **3.4** par un nucléophile bifonctionnel.

Comme l'utilisation d'une large gamme de nucléophiles soufrés s'est avérée un succès, nous avons par la suite entrepris d'utiliser leurs équivalents oxygénés dans la réaction de substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes. Ceux-ci se sont cependant montrés nettement moins réactifs ! Dans le cas des phénolates, la réaction était propre, mais un rendement RMN de seulement 37 % du monofluoroalcène **3.21** a pu être observé après 18 heures à 70 °C dans le THF. Il s'agissait néanmoins d'une amélioration dans la mesure où l'utilisation de nucléophiles phénoliques s'était auparavant montrée inefficace avec les 3,3-difluoropropènes.^{58b} Ultiment, laisser la réaction se poursuivre pendant 3 jours aura

permis d'isoler **3.21** dans un rendement de 80 % (**Schéma 3.10**). Lorsque nous avons tenté cette même transformation dans le DMF, nous avons malheureusement constaté la décomposition quantitative du produit de départ via une réaction d'élimination. Les conditions optimisées ont pu être appliquées au phénolate de sodium dérivé de l'estrone pour l'obtention de **3.22** dans un rendement de 78 %. L'utilisation des alcoolates et des carboxylates s'est révélée encore plus ardue (**Schéma 3.11**). Encore une fois, c'est une réaction d'élimination qui prévaut dans le DMF, tandis que la réaction est d'une extrême lenteur dans le THF, où le monofluoroalcène **3.23** dérivé de l'addition de l'éthanolate de sodium ne se forme qu'à 9 % après 18 heures, alors que celui découlant de l'utilisation de l'acétate de sodium n'est tout simplement pas observé.

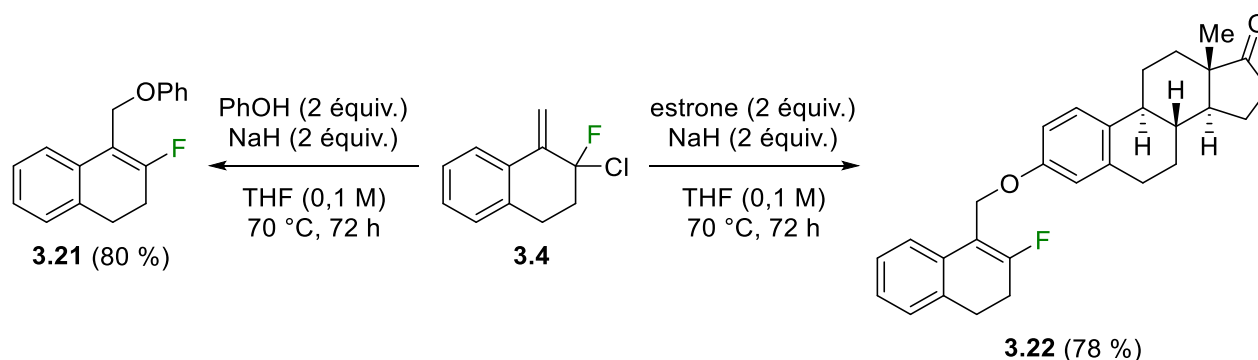
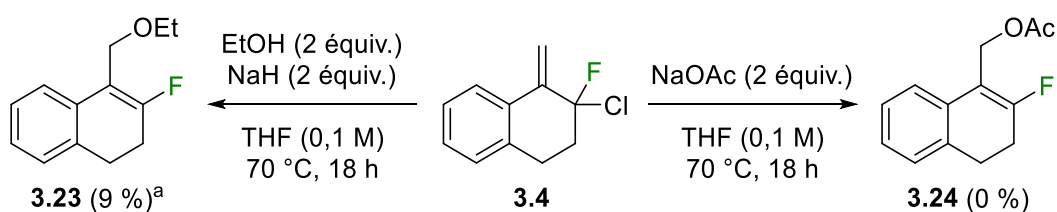


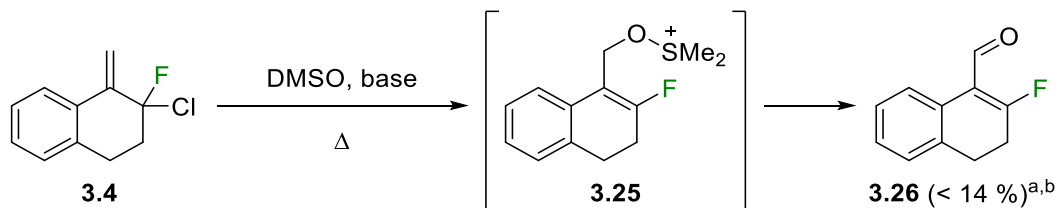
Schéma 3.10. Substitution nucléophile de **3.4** par les phénolates.



^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 3.11. Substitution nucléophile de **3.4** par les alcoolates et les carboxylates.

Nous nous sommes également questionnés quant à la faisabilité d'une oxydation de Kornblum¹⁶⁶ des 3-chloro-3-fluoropropènes pour former des aldéhydes α,β -insaturés β -fluorés via le passage par un alkoxy-sulfonium, rappelant du coup l'intermédiaire d'une oxydation de Swern. Cette transformation est d'ailleurs déjà connue pour les chlorures allyliques.¹⁶⁷ Nos quelques essais à cet effet n'ont cependant pas été concluants : soit il ne se passe rien, soit une réaction d'élimination domine (**Schéma 3.12**). Quelques nouveaux produits ne dépassant pas les 14 % ont été observés (RMN ¹⁹F : δ entre -80 et -130 ppm), mais n'ont jamais pu être identifiés. Enfin, nous ne l'avons pas essayée, mais l'oxydation des chlorures allyliques a aussi été rapportée comme étant possible en présence d'oxydes d'amine.¹⁶⁸ Il pourrait s'agir d'une avenue plus prometteuse pour la préparation de **3.26**.



^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^b L'attribution du produit à un signal en RMN ¹⁹F est incertaine.

Schéma 3.12. Essais pour la préparation d'un énal β -fluoré par oxydation de Kornblum.

L'exploration de l'utilisation de nucléophiles carbonés dans la réaction de substitution allylique a pour sa part débuté par l'emploi des réactifs organolithiens puisque nous savions que ceux-ci fonctionnaient déjà avec les 3,3-difluoropropènes.^{58a} Sans grande surprise, la substitution a bel et bien eu lieu avec le *n*-butyllithium à notre premier essai, mais sans réel contrôle sur l'halogénure étant expulsé (**Schéma 3.13a**). Cela n'est guère étonnant, car la substitution des 3,3-difluoropropènes par le *n*-butyllithium se faisait déjà à -78 °C dans le THF. Elle était cependant nettement plus lente dans l'hexane, où il fallait effectuer la

¹⁶⁶ (a) Kornblum, N.; Powers, J. W.; Anderson, G. J.; Jones, W. J.; Larson, H. O.; Levand, O.; Meaver, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6562; (b) Kornblum, N.; Jones, W. J.; Anderson, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4113; (c) Dave, P.; Byun, H.-S.; Engel, R. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1343.

¹⁶⁷ (a) Ganem, B.; Boeckman, R. K., Jr. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 917; (b) Babler, J. H.; Coghlan, M. J.; Feng, M.; Fries, P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1716.

¹⁶⁸ Chen, D. X.; Ho, C. M.; Wu, Q. Y. R.; Wu, P. R.; Wong, F. M.; Wu, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4147.

réaction à 0 °C.^{58a} Abaisser la température à 0 °C et choisir l'hexane comme solvant s'est également avéré un bon choix pour la substitution des 3-chloro-3-fluoropropènes puisque nous n'avons alors observé que la substitution du chlorure, permettant ainsi d'isoler **3.27** dans un rendement de 93 % (**Schéma 3.13b**).

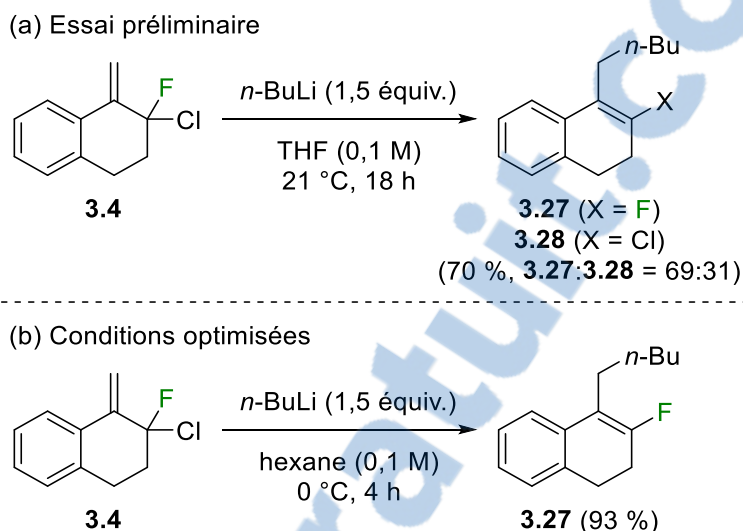
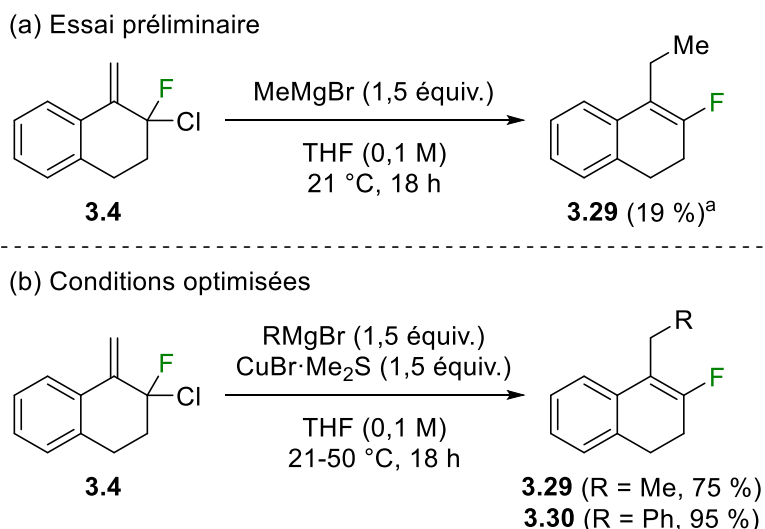


Schéma 3.13. Substitution nucléophile de **3.4** par les organolithiens.

Notre réel objectif toutefois \u00e9tait de pouvoir \u00e9tendre la r\u00e9activit\u00e9 \u00e0 l'utilisation d'autres esp\u00e8ces organom\u00e9talliques. \u00c0 notre premier essai avec un r\u00e9actif de Grignard, la r\u00e9action s'est malheureusement sold\u00e9e par un \u00e9chec (**Schéma 3.14a**). En effet, malgr\u00e9 une conversion quasi compl\u00e8te de **3.4** en pr\u00e9sence de MeMgBr, le produit de substitution **3.29** ne s'est form\u00e9 que dans un rendement 19 % et au moins cinq autres produits secondaires fluor\u00e9s, tous non identifi\u00e9s, ont \u00e9t\u00e9 observ\u00e9s par RMN ¹⁹F. La situation s'est cependant



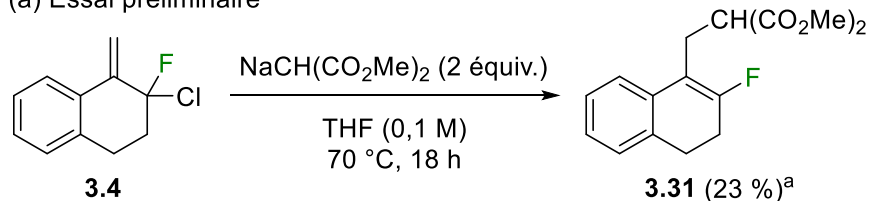
^a Rendement estim\u00e9 par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotolu\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

Sch\u00e9ma 3.14. Substitution nucl\u00e9ophile de **3.4** par d'autres esp\u00e8ces organom\u00e9talliques.

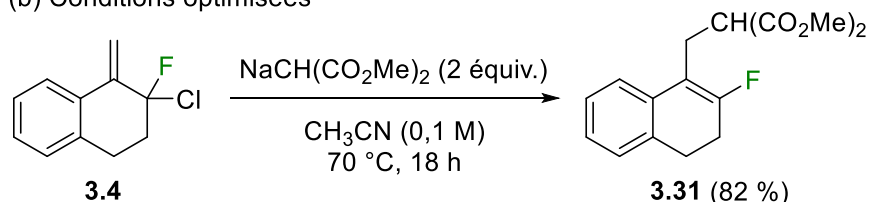
franchement am\u00e9lior\u00e9e lorsque le cuprate correspondant a \u00e9t\u00e9 form\u00e9 *in situ* avec le CuBr·Me₂S pr\u00e9alablement \u00e0 l'ajout de **3.4**, ce qui a permis d'isoler **3.29** dans un rendement de 75 %; en s\u00e9rie aromatique, on parle plut\u00f4t d'un rendement de 95 % de **3.30** (**Sch\u00e9ma 3.14b**). L'emploi d'une quantit\u00e9 st\u00e9chiom\u00e9trique du sel de cuivre est toutefois n\u00e9cessaire, sans quoi la conversion et le rendement chutent drastiquement.

Lorsque nous sommes pass\u00e9s \u00e0 l'utilisation des malonates comme nucl\u00e9ophiles, nous avons remarqu\u00e9 une r\u00e9action propre, mais lente, dans le THF \u00e0 70 °C, avec 23 % de rendement pour 26 % de conversion (**Sch\u00e9ma 3.15a**). Ici, un simple changement de solvant pour l'ac\u00e9tonitrile aura permis de hausser la r\u00e9activit\u00e9 au point o\u00f9 **3.4** est enti\u00e8rement consomm\u00e9 en 18 heures, permettant du coup d'isoler **3.31** dans un rendement de 82 % (**Sch\u00e9ma 3.15b**). Fait notoire, aucune trace de l'\u00e9ventuel produit de double alkylation du malonate n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e dans quelque solvant que ce soit.

(a) Essai préliminaire



(b) Conditions optimisées



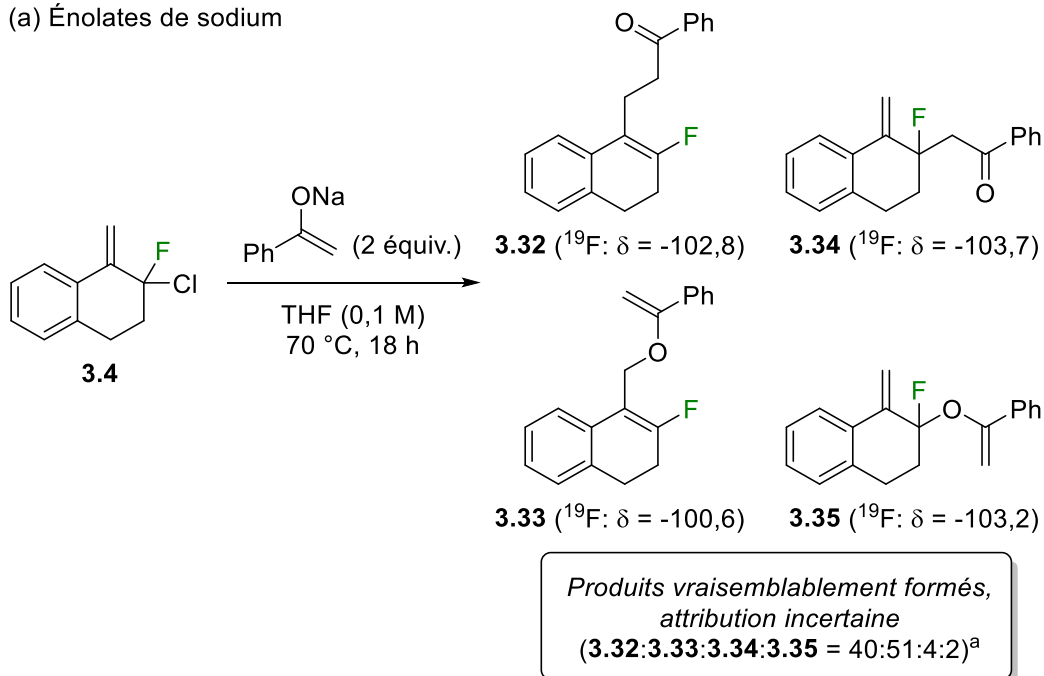
^a Rendement estimé par RMN ^{19}F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 3.15. Substitution nucléophile de **3.4** par les malonates.

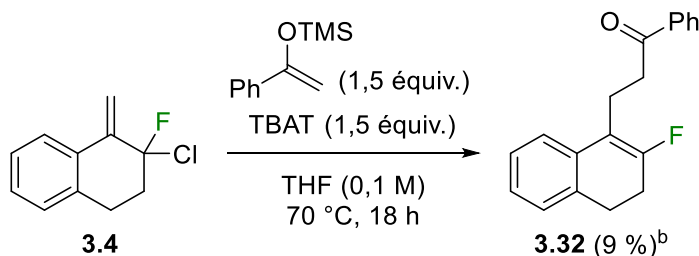
Suite à ce succès avec les malonates, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'autres carbanions stabilisés pour effectuer la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes. Notre attention s'est d'abord portée sur l'énolate de sodium dérivé de l'acétophénone (**Schéma 3.16a**). Nous n'avons encore une fois effectué qu'une analyse qualitative de la transformation, mais quatre différents produits de substitution paraissent s'être formés. Il pourrait s'agir des produits de C-alkylation et de O-alkylation résultant d'une $\text{S}_{\text{N}}2'$ (**3.32** et **3.33**) et d'une $\text{S}_{\text{N}}2$ (**3.34** et **3.35**). Les réarrangements de Claisen de **3.33**→**3.34** et de **3.35**→**3.32** pourraient également être possibles. Un meilleur contrôle sur la réaction pourrait peut-être être induit en optant pour une température plus basse. Nous n'avons guère eu davantage de succès lorsque nous avons plutôt opté pour l'emploi des éthers d'énol silylés, utilisés conjointement à une source de fluorures présente en quantité catalytique (**Schéma 3.16b**). Ici, le produit **3.32** ne s'est formé qu'en petite quantité.



(a) Énolates de sodium



(b) Éthers d'énol silylés + source de F⁻



^a Ratio de chaque produit par rapport à la totalité des produits fluorés formés.

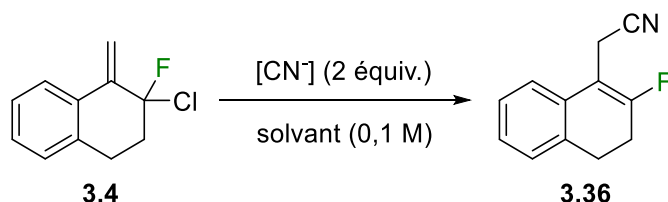
^b Rendement estimé par RMN ^{19}F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 3.16. Substitution nucléophile de **3.4** par les énolates.

Notre prochaine réussite avec les nucléophiles carbonés est en fait survenue lorsque nous avons exploré la substitution nucléophile de **3.4** par les cyanures. Pour la simplicité de la méthode, nous préférons avoir recours à des sels inorganiques (**Tableau 3.3**). Alors que notre premier essai dans le THF à 70 °C avec le cyanure de potassium s'est avéré un cuisant échec (**entrée 1**), réaliser la même réaction dans le DMF nous a permis d'observer pour la première fois la formation de **3.36** dans un rendement de 17 %; la conversion était cependant complète (**entrée 2**). Abaisser la température aura ici été la clé, permettant la formation **3.36** comme unique nouveau produit fluoré (**entrée 3**). Après 24 heures, **3.4** est entièrement consommé et **3.36** est isolé à hauteur de 96 % (**entrée 4**). Enfin, alors que

remplacer le cyanure de potassium par son analogue sodique pourrait sembler un changement anodin, ceci mène à une chute significative du rendement à 81 % (**entrée 5**).

Tableau 3.3. Optimisation de la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes par les cyanures.

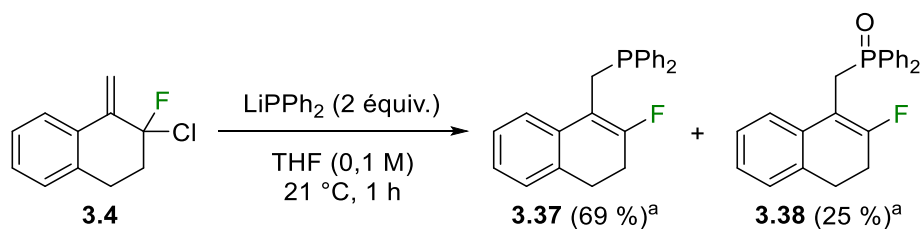


Entrée	[CN ⁻]	Solvant	Temp. (°C)	Temps (h)	Conv. ^a (%)	Rend. ^a (%)
1	KCN	THF	70	18	0	0
2	KCN	DMF	70	18	100	17
3	KCN	DMF	21	18	90	87
4	KCN	DMF	21	24	-	(96) ^b
5	NaCN	DMF	21	18	100	81

^a Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^b Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

Au cours de notre étude sur la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes, nous nous sommes momentanément attardés à l'utilisation de nucléophiles phosphorés. Nous voyions ici la possibilité de préparer des alkyldiphénylphosphines comme **3.37** en utilisant la diphénylphosphine comme nucléophile (**Schéma 3.17**). Comme pour les thiols, il a fallu déprotoner le nucléophile à l'aide d'une base forte pour observer la formation de **3.37**. Malheureusement, le produit s'oxyde rapidement en **3.38** et il est impossible de l'isoler. Nous avons tenté d'effectuer un traitement oxydant avec du peroxyde d'hydrogène pour n'isoler que **3.38**, mais nous ne sommes jamais parvenus à l'obtention d'un produit pur.



^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 3.17. Substitution nucléophile de **3.4** par les diarylphosphines.

L'utilisation de phosphites s'est montrée bien plus prometteuse. La transformation s'inspire de la réaction de Michaelis-Arbuzov,¹⁶⁹ ici appliquée à un chlorure allylique, soit le 3-chloro-3-fluoropropène **3.4**, pour former le diéthylphosphonate **3.39** (**Schéma 3.18**). Afin d'obtenir le produit désiré, il est nécessaire de chauffer les réactifs en absence de solvant à 100 °C pour ultimement observer la conversion complète de **3.4** après 24 heures et isoler **3.39** dans un rendement plus que satisfaisant de 91 %. Nous avons tenté d'écourter le temps réactionnel par irradiation aux micro-ondes, mais cela s'est avéré moins efficace que les conditions originales.

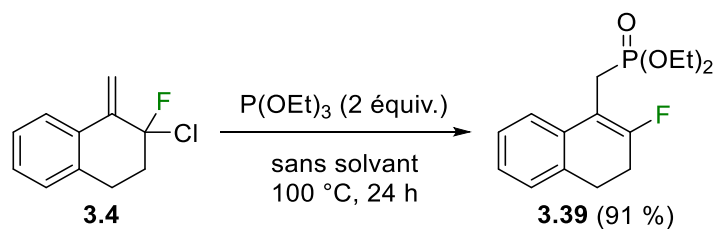


Schéma 3.18. Utilisation du triéthylphosphite comme nucléophile pour la préparation d'un phosphonate fluoré par la réaction de Michaelis-Arbuzov.

Comme dernière portion exploratoire, nous nous sommes attardés à la substitution nucléophile par des anions monoatomiques : les hydrures et les iodures. La réduction de **3.4** résulte en un bien meilleur résultat avec le LiAlH₄ qu'avec le NaBH₄ et, après 3 heures seulement à 0 °C, le monofluoroalcène **3.40** a pu être isolé dans un rendement de 87 % (**Schéma 3.19**). Ce résultat peut paraître surprenant lorsque l'on constate qu'il s'agit des mêmes conditions réactionnelles que pour la réduction des 3,3-difluoropropènes, à

¹⁶⁹ Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415.

l'exception que 6 heures étaient alors requises.^{58a} La substitution allylique paraît donc bel et bien exploiter le caractère nucléofuge supérieur du chlore, même si l'éjection d'un fluorure serait vraisemblablement possible à cette température.

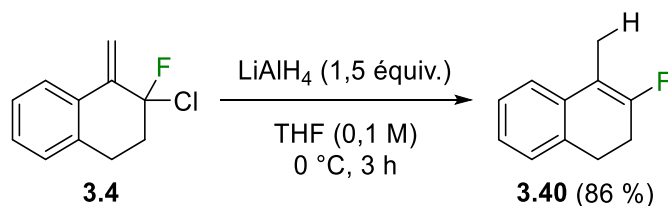
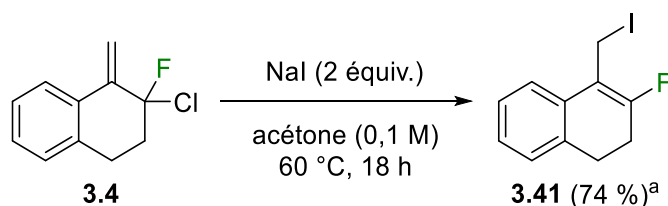


Schéma 3.19. Réduction de **3.4** à l'aide d'une source d'hydrures nucléophiles.

Enfin, pour ce qui est des iodures, nous avons opté pour des conditions classiques pour une réaction de Finkelstein,⁴² soit l'emploi de l'iodure de sodium dans l'acétone. La réaction tire profit de la différence de solubilité entre l'iodure de sodium et le chlorure de sodium dans l'acétone pour déplacer l'équilibre du système vers la formation du produit. Alors que cette réaction s'est montrée très lente à température ambiante, porter le milieu réactionnel à 60 °C a permis d'observer le β -iodomonofluoroalcène **3.41** par RMN à hauteur de 74 % mais, faute de stabilité, nous ne sommes jamais parvenu à l'isoler (**Schéma 3.20**).



^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 3.20. Réaction de Finkelstein de **3.4** avec l'iodure de sodium.

Le composé **3.41** nous a malgré tout paru bien intéressant, car nous y avons vu un excellent substrat pour encourir une réaction de S_N2 et, donc, permettre la préparation de monofluoroalcènes β -substitués via le passage par un β -iodomonofluoroalcène. En fait, nous avons posé l'hypothèse qu'il serait possible d'ajouter une quantité catalytique d'iodures dans le mélange réactionnel, ce qui favoriserait peut-être la formation des produits de substitution via une séquence de S_N2'/S_N2 (**Schéma 3.21**).

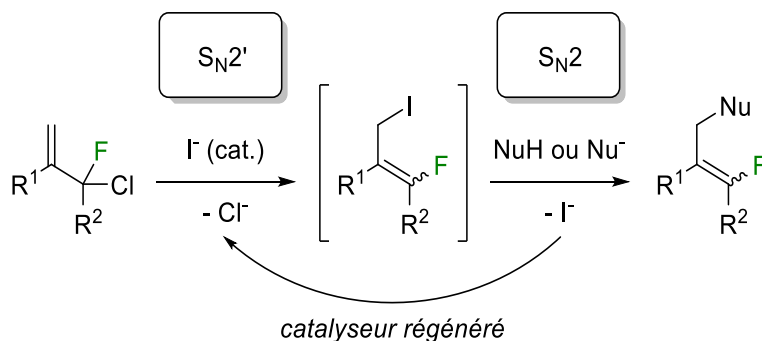


Schéma 3.21. Proposition relative à l'effet d'iodures ajoutés en quantité catalytique.

Pour la preuve de concept, nous nous sommes d'abord tournés vers un système que nous connaissions bien, soit l'amination allylique de **3.4** par la morpholine (**Tableau 3.4**). Au cours de l'optimisation, nous avons remarqué une conversion incomplète à 50 °C dans le

Tableau 3.4. Validation de l'effet des iodures sur la vitesse de la substitution allylique.

Entrée	[I]	Conv. ^a %	Rend. ^a %
1	-	74	69
2	NaI	74	70
3	TBAI	100	91

^a Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

THF après 18 heures (**entrée 1**). Nous avons arbitrairement fixé à 10 % mol la quantité d'iodures que nous étions prêts à ajouter au milieu réactionnel. Lorsque nous avons employé l'iodure de potassium, aucun changement n'a malheureusement été noté (**entrée 2**). L'utilisation du TBAI aura cependant eu l'effet attendu, puisque nous avons alors observé que **3.4** était entièrement consommé après 18 heures (**entrée 3**). Le rendement de

91 % était légèrement inférieur à ce que nous avons obtenu dans les conditions originales (voir **Schéma 3.3**, p. 94), mais l'effet catalytique des iodures était démontré.

L'opportunité était donc là d'exploiter la catalyse par les iodures pour permettre la substitution allylique avec des nucléophiles qui s'étaient jusqu'ici montrés peu réactifs (**Schéma 3.22**). Dans le cas de la *N*-méthylaniline pour former **3.13**, cela a permis de hausser le rendement à 43 % après 18 heures. Un rendement de 91 % a ainsi pu être obtenu après 72 heures. Dans le cas de l'acétate de sodium, 48 heures auront suffi pour atteindre un rendement de 86 % de **3.24**; pour le benzoate, c'est plutôt 88 % de **3.42**. La présence d'iodure n'est cependant pas toujours bénéfique : dans le cas de la réaction de **3.4** avec l'éthanolate de sodium pour former **3.23**, cela n'aura qu'accélééré la décomposition de **3.4**.

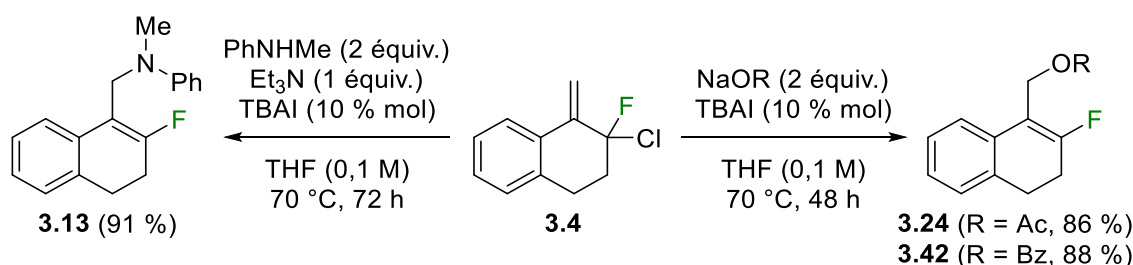


Schéma 3.22. Substitutions nucléophiles de **3.4** bénéficiant de la présence d'iodures.

Si on récapitule, la S_N2' des 3-chloro-3-fluoropropènes est donc possible avec une grande variété de nucléophiles. Nous avons notamment eu des résultats très satisfaisants avec les amines aliphatiques et aromatiques, les thiolates, les thiocarboxylates, les phénolates, les carboxylates, les organolithiens, les cuprates, les malonates, le cyanure, les phosphites et les hydrures. À ce stade-ci, nous souhaitons maintenant montrer que des 3-chloro-3-fluoropropènes cycliques autres que **3.4** peuvent aussi être employés. Ainsi, lorsque le dérivé de l'indan-1-one **3.5** a été mis en réaction avec la *N*-méthylbenzylamine, **3.43** a pu être isolé dans un rendement de 78 % (**Schéma 3.23a**). De même, l'amination allylique du dérivé de la chroman-4-one **3.6** avec l'indoline, une amine aromatique, a fourni **3.44** dans un rendement de 61 % (**Schéma 3.23b**). Enfin, la substitution nucléophile par le thiophénolate de sodium du 3-chloro-3-fluoropropène **3.7**, dépourvu d'un cycle aromatique en position 2, aura permis d'isoler **3.45** dans un rendement de 61 % (**Schéma 3.23c**). En

somme, on en retient que la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes est une méthode bien générale, autant du point de vue des substrats que des nucléophiles.

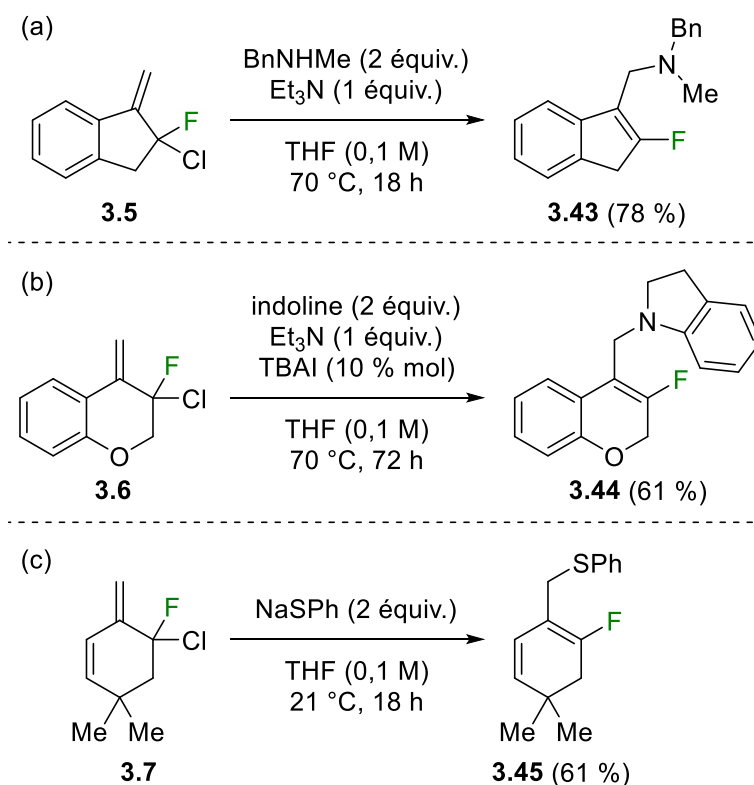


Schéma 3.23. Substitution allylique d'autres 3-chloro-3-fluoropropènes cycliques.

3.2.2 Substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes acycliques

Vu le grand succès connu pour la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes cycliques, nous avons souhaité explorer davantage la réactivité des analogues acycliques. Un défi supplémentaire s'ajoute ici toutefois, soit celui de la stéréosélectivité de la transformation. En effet, les monofluoroalcènes obtenus en fin de réaction ont le potentiel de se retrouver sous leurs formes *Z* et *E*, vraisemblablement en tant que mélange des deux isomères géométriques.

Il a d'abord fallu procéder à la préparation de quelques 3-chloro-3-fluoropropènes acycliques. Nous avons opté pour une voie de synthèse similaire à celle empruntée pour les substrats cycliques, hormis quelques modifications apportées à la fluoruration électrophile. En fait, nous avons remarqué que la présence d'acide sulfurique ralentit la monofluoruration des méthylcétones, raison pour laquelle nous avons choisi d'omettre ce réactif. De plus,

ceci n'avait pas été un souci auparavant, mais nous avons noté la formation en quantité importante du diméthylacétal au cours de la réaction de fluoration, celle-ci étant effectuée dans le méthanol.¹⁷⁰ Après optimisation, nous avons déterminé qu'il était préférable de séparer la cétone du diméthylacétal, puis de traiter dans un deuxième temps le diméthylacétal avec du TFA pour retrouver la cétone et alors la combiner avec la première fraction. Au final, cette voie de synthèse aura été appliquée avec succès à la préparation de deux 3-chloro-3-fluoropropènes acycliques (**Schéma 3.24**).

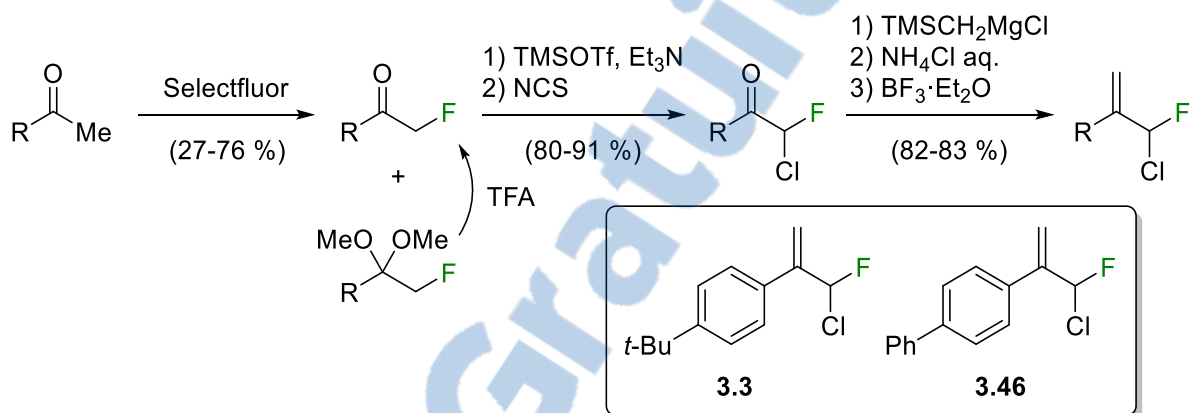
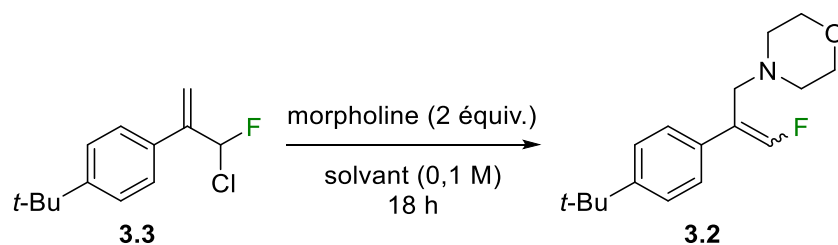


Schéma 3.24. Préparation des 3-chloro-3-fluoropropènes acycliques.

Comme il en a été pour toutes les réactions de substitution jusqu'ici développées, nous avons débuté par l'étude de l'amination allylique, particulièrement car nous savions déjà que cette transformation était possible (voir **Schéma 3.1**, p. 91). Le premier paramètre auquel nous nous sommes attaqués est le solvant (**Tableau 3.5**) et nous avons alors noté que les solvants aprotiques apolaires favorisent la formation du produit *Z* (**entrées 1 à 6**), tandis que le produit *E* est majoritaire dans les solvants aprotiques polaires (**entrées 7 et 8**). À ce point, nous avons donc vu l'opportunité d'exploiter cette dichotomie pour développer deux systèmes complémentaires pour la préparation des monofluoroalcènes. Nous avons retenu les solvants offrant les sélectivités les plus extrêmes avec une bonne conversion de **3.3**, soit le toluène et le DMF (**entrées 4 et 8**), pour poursuivre le processus d'optimisation.

¹⁷⁰ L'acétonitrile pourrait être employé, au prix de temps réactionnels prolongés. Voir la référence 157.

Tableau 3.5. Comparaison des solvants pour l'amination allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes acycliques.



Entrée	Solvant	Temp. (°C)	Conv. ^a (%)	Rend. ^a (%)	Z:E ^b
1	Et ₂ O	40	7	5	76:24
2	CH ₂ Cl ₂	40	16	13	64:36
3	CHCl ₃	70	49	39	66:34
4	toluène	70	62	54	74:26
5	THF/toluène (1:1)	70	74	65	67:33
6	THF	70	77	64	65:35
7	CH ₃ CN	70	87	72	49:51
8	DMF	70	93	82	41:59

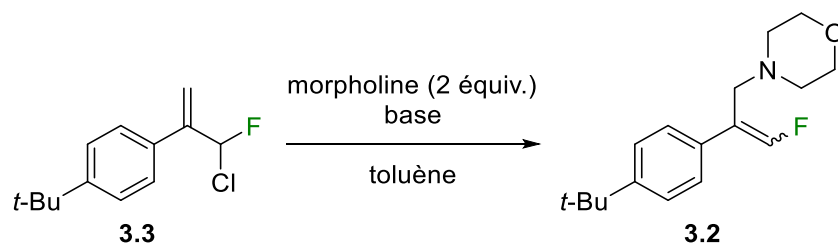
^a Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^b Ratio d'isomères Z:E déterminé par RMN ¹⁹F.

Jetons d'abord un coup d'œil au système menant préférentiellement au monofluoroalcène Z, soit avec le toluène comme solvant (**Tableau 3.6**). Lorsque nous avons chauffé le milieu réactionnel à 110 °C, la conversion du produit de départ a atteint 87 % avec la formation de **3.2** à hauteur de 82 %, ce qui s'est toutefois associé à une légère érosion de la stéréosélectivité (**entrée 2**). Alors que l'ajout de triéthylamine n'a guère eu d'effet sur la transformation (**entrée 3**), l'addition de DIPEA a mené à une légère augmentation du rendement et de la conversion, maximale pour 1,5 équivalent de DIPEA (**entrées 4 et 5**). Enfin, en arrêtant la réaction après 5 heures, nous avons pu montrer qu'un milieu davantage concentré accélère la substitution nucléophile (**entrées 6 et 7**). Cependant, après 18 heures, on observe un rendement et une stéréosélectivité en tout point similaires, permettant

d'isoler **3.2** dans un rendement de 89 % (**entrée 8**). Ultiment, la réaction ne présente toutefois qu'une sélectivité modérée pour l'isomère *Z* dans les conditions optimales.

Tableau 3.6. Optimisation des conditions sélectives pour la formation de l'isomère *Z*.



Entrée	Base ^a (équiv.)	Conc. (M)	Temp. (°C)	Temps (h)	Conv. ^b (%)	Rend. ^b (%)	<i>Z</i> : <i>E</i> ^c
1	-	0,1	70	18	62	54	74:26
2	-	0,1	110	18	87	82	72:28
3	Et ₃ N (1)	0,1	110	18	90	79	72:28
4	DIPEA (1)	0,1	110	18	92	88	72:28
5	DIPEA (1,5)	0,1	110	18	96	90	72:28
6	DIPEA (1,5)	0,1	110	5	75	68	72:28
7	DIPEA (1,5)	0,2	110	5	84	79	72:28
8	DIPEA (1,5)	0,2	110	18	97	91 (89) ^d	71:29

^a La quantité de base (équiv.) est indiquée entre parenthèses.

^b Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

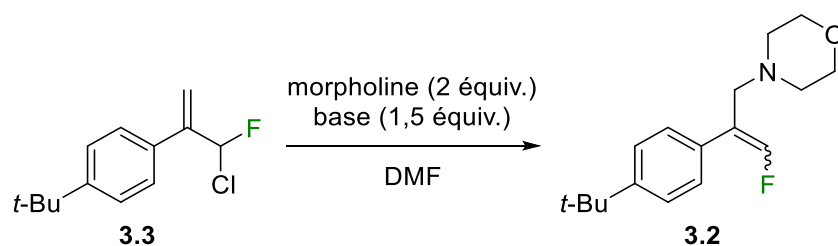
^c Ratio d'isomères *Z*:*E* déterminé par RMN ¹⁹F.

^d Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

L'optimisation des conditions pour la préparation de **3.2** favorisant l'isomère *E* s'est faite selon les mêmes grandes lignes directrices (**Tableau 3.7**). L'ajout d'une base organique s'est encore montré bénéfique, le meilleur résultat ayant été obtenu avec la DIPEA (**entrées 2 et 3**). La température a par la suite pu être diminuée à 50 °C, provoquant du coup une amélioration de la stéréosélectivité tout en conservant une conversion quasi-totale de **3.3** (**entrée 4**). Le ratio s'améliore davantage si l'amination est effectuée à température ambiante, mais au prix d'une plus faible conversion (**entrée 5**). Nous aurions pu prolonger

le temps réactionnel et éventuellement observer la conversion complète de **3.3**, mais nous avons arbitrairement privilégié la réaction à 50 °C. Encore une fois, l'amination peut être effectuée en milieu plus concentré, ce qui a mené à la conversion complète de **3.3** sans affecter le ratio *Z:E* (**entrée 6**). Ces conditions ont finalement permis d'isoler **3.2** dans un rendement de 90 % avec une sélectivité somme toute modeste pour le produit *E*. Ceci étant dit, à ce jour, nous ne sommes pas parvenus à identifier clairement la source de la différence de stéréosélectivité observée dans les solvants polaires et apolaires.

Tableau 3.7. Optimisation des conditions sélectives pour la formation de l'isomère *E*.



Entrée	Base	Conc. (M)	Temp. (°C)	Conv. ^a (%)	Rend. ^a (%)	<i>Z:E</i> ^b
1	-	0,1	70	93	82	41:59
2	Et ₃ N	0,1	70	100	92	41:59
3	DIPEA	0,1	70	100	95	41:59
4	DIPEA	0,1	50	95	89	38:62
5	DIPEA	0,1	21	67	65	33:67
6	DIPEA	0,2	50	100	96 (90) ^c	39:61

^a Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^b Ratio d'isomères *Z:E* déterminé par RMN ¹⁹F.

^c Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

Ceci n'a pas encore invoqué, mais l'attribution certaine des isomères *Z* et *E* aux deux signaux que nous observions en RMN ¹⁹F a initialement représenté une difficulté. Notre premier réflexe a été de nous tourner vers la spectroscopie RMN bidimensionnelle homo- et hétéronucléaire, mais nous n'avons jamais observé de corrélation entre l'hydrogène ou fluor de l'alcène et leur environnement. C'est finalement la DRX qui nous aura permis de

confirmer quel isomère occasionnait quel signal en RMN ^{19}F . Il faut savoir que les deux isomères sont séparables par chromatographie sur gel de silice. L'isomère majoritaire de la réaction dans le DMF a donc été isolé puis traité avec du HCl pour former le sel d'ammonium correspondant, qui a pu être cristallisé dans l'acétate d'éthyle. Nous avons ainsi pu confirmer hors de tout doute la géométrie *E* du monofluoroalcène (**Figure 3.1**).

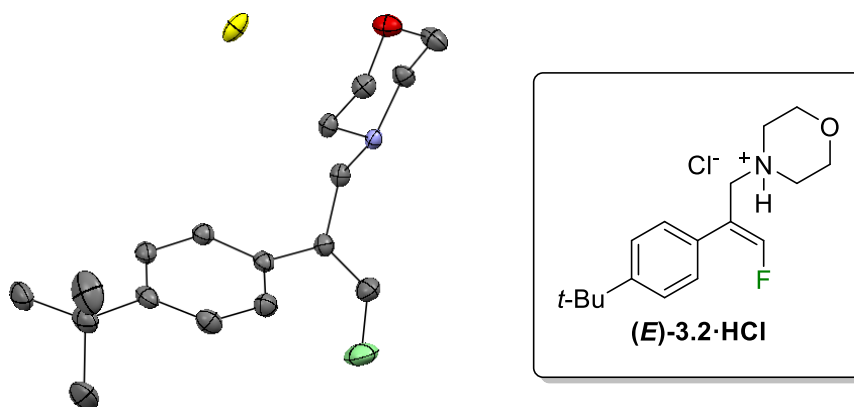
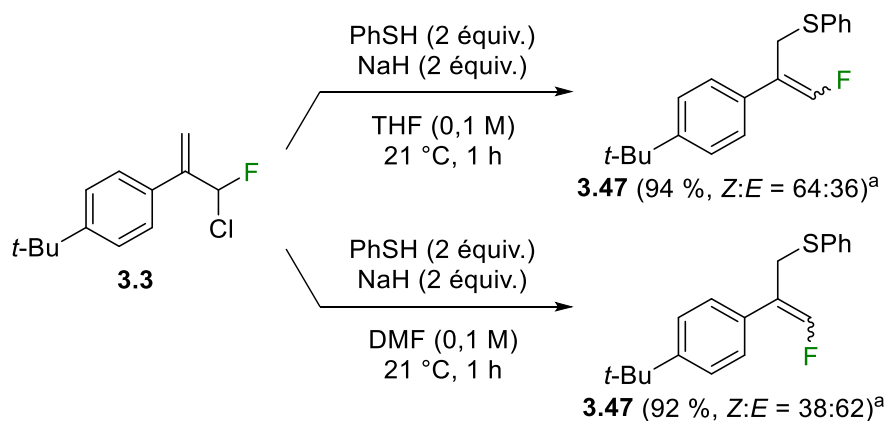


Figure 3.1. Structure cristalline de (*E*)-3.2·HCl. La probabilité de présence des atomes dans les ellipsoïdes est fixée à 50 %. Les hydrogènes sont omis pour fins de clarté; carbone = gris; azote = bleu; oxygène = rouge; fluor = vert; chlore = jaune.

En analysant les spectres de RMN ^{13}C des deux isomères, nous avons remarqué que le couplage $^3J_{\text{C-F}}$ avec le $-\text{CH}_2-$ était nettement plus fort pour l'isomère *E* (8.3 Hz) que pour l'isomère *Z* (3.5 Hz), ce qui n'est guère étonnant lorsque l'on considère que les couplages en *trans* sont typiquement de plus grande magnitude que les couplages en *cis*. Plutôt que de recourir à chaque fois à la DRX, nous nous sommes servis de ce trait distinctif pour faire l'attribution des stéréoisomères lorsque nous avons procédé à de nouvelles substitutions allyliques des 3-chloro-3-fluoropropènes acycliques.

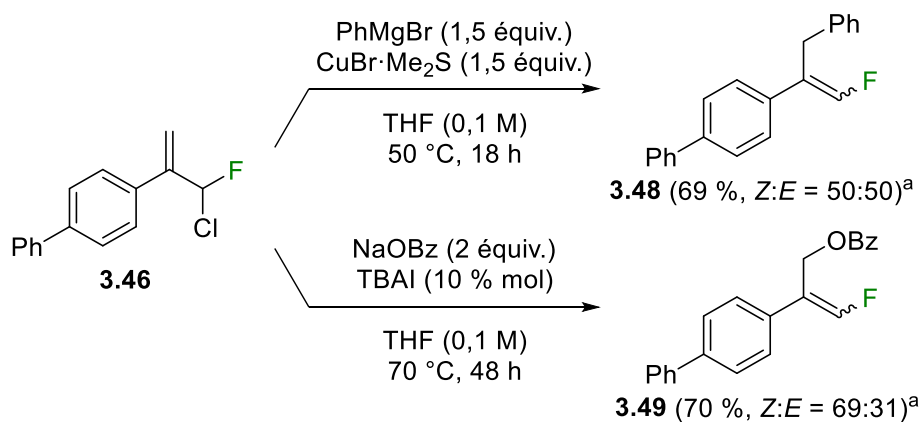
Nous nous sommes par la suite intéressés à l'utilisation du thiophénolate de sodium comme nucléophile en combinaison avec le 3-chloro-3-fluoropropènes **3.3** et nous avons remarqué le même effet de solvant qu'auparavant (**Schéma 3.25**). En effet, alors que l'utilisation d'un solvant apolaire, ici le THF, entraîne encore une sélectivité pour le produit *Z*, c'est plutôt l'isomère *E* qui se forme en plus grande proportion lorsque l'on recourt au DMF. Dans les deux cas, les stéréosélectivités restent néanmoins modérées. Enfin, nous avons rapidement

étudié la substitution nucléophile du 3-chloro-3-fluoropropène **3.46** dans le THF. L'utilisation du phénylcuprate a fourni **3.48** dans un bon rendement, mais malheureusement sans sélectivité pour l'un ou l'autre des isomères (**Schéma 3.26a**). Dans le cas du benzoate



^a Ratio d'isomères Z:E déterminé par RMN ¹H.

Schéma 3.25. Substitution nucléophile de **3.3** par le thiophénolate de sodium.



^a Ratio d'isomères Z:E déterminé par RMN ¹⁹F.

Schéma 3.26. Substitution nucléophile de **3.46** par différents nucléophiles.

de sodium, auquel nous avons dû adjoindre une source d'iodures, **3.49** s'est formé dans un bon rendement en faveur du produit E (**Schéma 3.26b**).

3.2.3 Réactions subséquentes des monofluoroalcènes

Comme dernier volet de ces travaux, nous avons investigué la possibilité d'effectuer de nouvelles transformations des monofluoroalcènes β -substitués que nous avons su préparer.

Nous avons notamment montré que le thioester **3.19** peut être réduit par le LiAlH_4 au β -mercaptomonofluoroalcène **3.50** avec un excellent rendement (Schéma 3.27a). La méthanolyse de l'ester **3.24** mène quant à elle au β -hydroxymonofluoroalcène **3.51** dans un rendement tout aussi élevé (Schéma 3.27b). Dans une étape subséquente, il est même possible de procéder à la méthylation de l'hydroxyle, menant du coup au β -méthoxymonofluoroalcène **3.52**. Comme les alcoolates n'ont jamais pu être employés comme nucléophiles dans la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes, cette voie de contournement en trois étapes représente une belle alternative pour la préparation des β -alkoxymonofluoroalcènes.

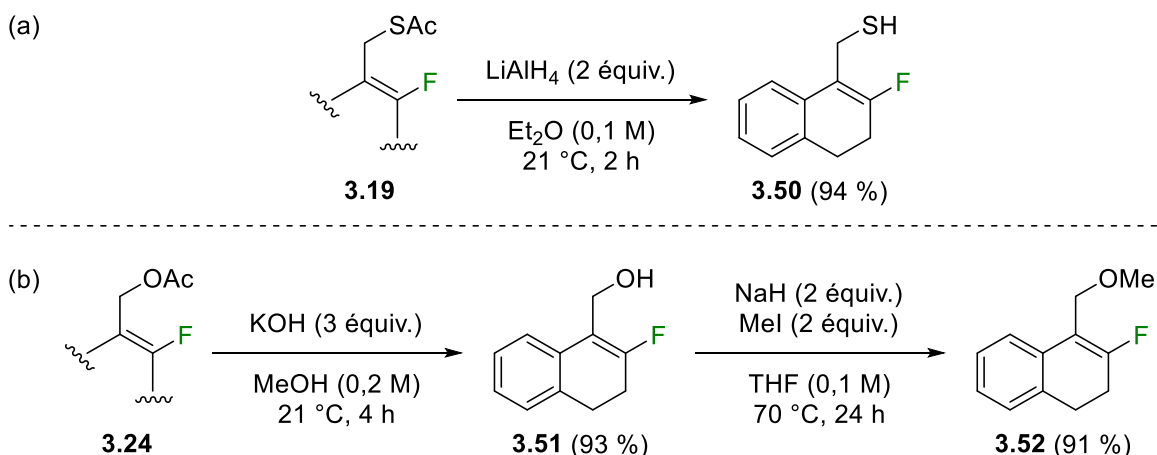


Schéma 3.27. Transformations subséquentes des monofluoroalcènes **3.19** et **3.24**.

Par la suite, nous nous sommes attardés à la monodécarboxylation du malonate **3.31**. Après optimisation, nous avons finalement trouvé que l'irradiation aux micro-ondes était la clé pour l'obtention d'un bon rendement de l'ester **3.53**, que nous avons ensuite soumis à des conditions hydrolytiques pour fournir l'acide **3.54** (Schéma 3.28a). L'acide homologue avec un carbone en moins **3.55** aura pour sa part pu être préparé par le biais de l'hydrolyse du nitrile **3.36** (Schéma 3.28b). Fait intéressant, dans l'optique où l'on peut voir les monofluoroalcènes comme des isostères des liaisons peptidiques, les produits **3.55** et **3.54** s'apparentent à un amide liant respectivement une glycine ou une β -alanine *N*-substituée avec un acide aminé.

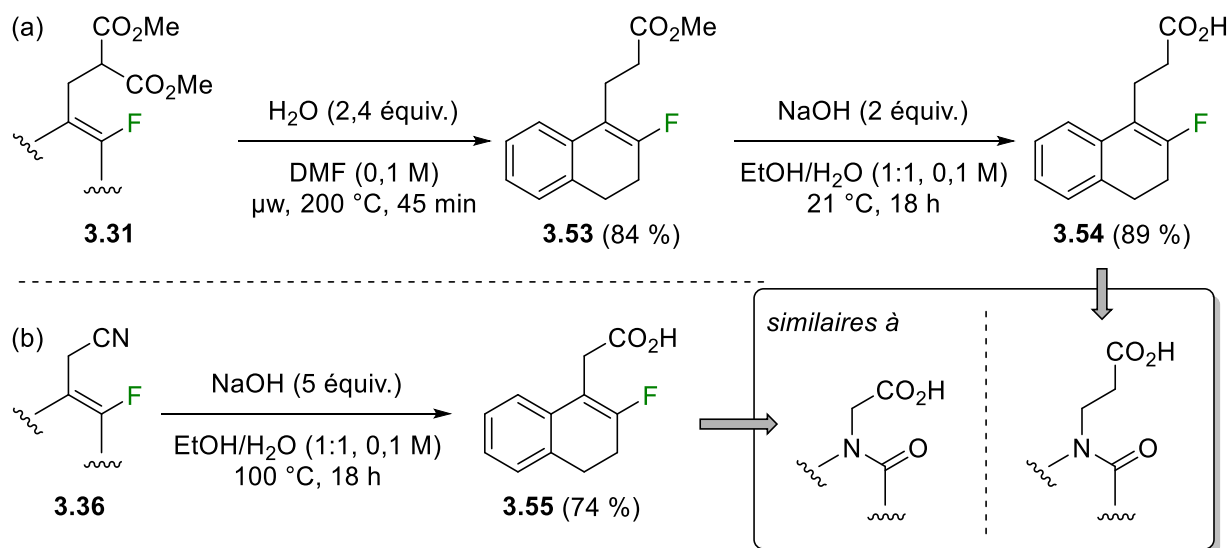


Schéma 3.28. Transformations subséquentes des monofluoroalcènes **3.31** et **3.36**.

Enfin, petite déception ici, nos tentatives d'engager le phosphonate **3.39** dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec le *p*-fluorobenzaldehyde n'ont pas su fournir le produit d'oléfination **3.56** (**Schéma 3.29**). Une conversion incomplète et l'apparition de multiples produits fluorés sont toutefois notées par RMN ^{19}F .

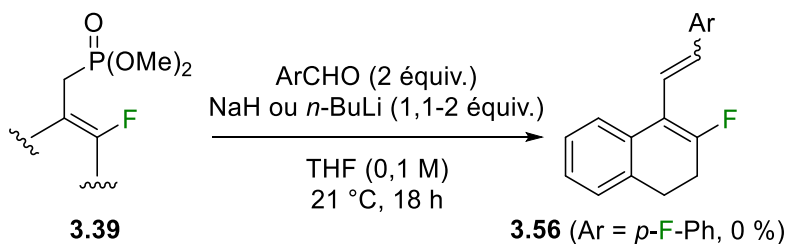


Schéma 3.29. Tentative infructueuse d'impliquer le phosphonate **3.39** dans une réaction d'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons.

3.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes pour la préparation d'une grande variété de monofluoroalcènes β -substitués. Cette méthode exploite la différence de caractère nucléofuge d'un chlore et d'un fluor géminaux. Comme il n'y a nul besoin ici d'employer un catalyseur organométallique ou des nucléophiles très basiques, la substitution allylique a pu être réalisée avec une gamme de

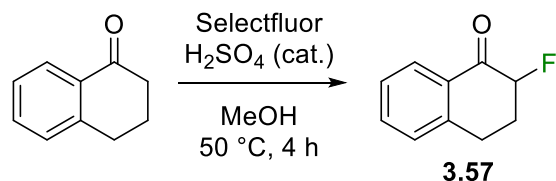
nucléophiles nettement plus grande que ce qui s'était avéré possible avec nos précédents systèmes. L'origine de la stéréosélectivité divergente en fonction du solvant employé pour la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes acycliques reste toutefois à élucider.

3.4 Partie expérimentale

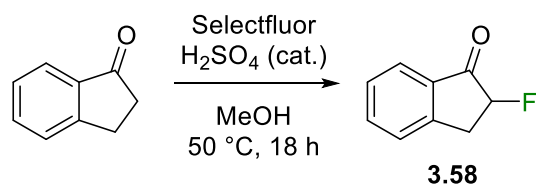
3.4.1 Commentaires généraux

All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents. Et₂O, THF, CH₃CN, CH₂Cl₂ and toluene were purified using a Vacuum Atmospheres Inc. solvent purification system. All other commercially available compounds were used as received. Thin-layer chromatography (TLC) analysis of reaction mixtures was performed using Silicycle silica gel 60 Å F254 TLC plates, and visualized under UV or by staining with either potassium permanganate or phosphomolybdic acid. Flash column chromatography was carried out on Silicycle silica gel 60 Å, 230–400 mesh. ¹H, ¹³C, ¹⁹F and ³¹P NMR spectra were recorded in CDCl₃ or DMSO-d₆ at room temperature using Agilent DD2 500 and Varian Inova 400 spectrometers. ¹H and ¹³C NMR chemical shifts are reported in ppm downfield of tetramethylsilane and are respectively referenced to tetramethylsilane ($\delta = 0.00$ ppm) and residual solvent ($\delta = 77.16$ ppm for CDCl₃; $\delta = 39.52$ for DMSO-d₆). For ¹⁹F NMR, CFCl₃ is used as the external standard. For ³¹P NMR, H₃PO₄ is used as the external standard. Multiplicities are reported using the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, p = pentet, m = multiplet, bs = broad signal. High-resolution mass spectra were obtained on a LC/MS–TOF Agilent 6210 using electrospray ionization (ESI). Infrared spectra were recorded using a Thermo Scientific Nicolet 380 FT-IR spectrometer or an ABB MB3000 FT-IR spectrometer. Melting points were recorded on a Stanford Research System OptiMelt capillary melting point apparatus and are uncorrected.

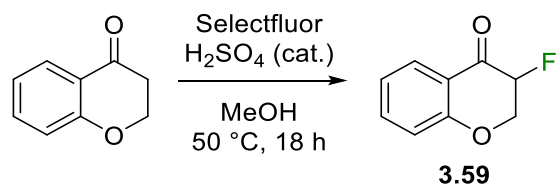
3.4.2 Synthèse des α -fluorocétones



2-Fluoro-1-tetralone (3.57). The α -fluoroketone was prepared from 1-tetralone following a literature procedure.¹⁵⁷ On a 20.0 mmol scale, the desired product (3.06 g, 93%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 15% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁵⁷



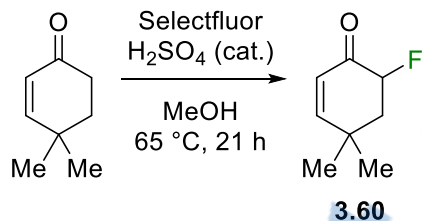
2-Fluoro-1-indanone (3.58). The α -fluoroketone was prepared from 1-indanone following a literature procedure.¹⁵⁷ On a 7.57 mmol scale, the desired product (1.06 g, 94%) was isolated as a pale yellow solid by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁷¹



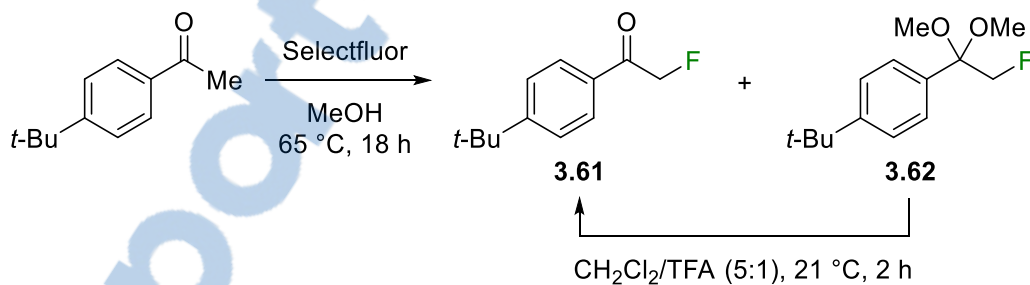
3-Fluorochroman-4-one (3.59). To a solution of 4-chromanone (1.12 g, 7.57 mmol) in MeOH (15 mL) were successively added Selectfluor (3.22 g, 9.08 mmol) and H₂SO₄ (40 μ L, 0.757 mmol). The resulting mixture was stirred under argon at 50 °C for 16 hours. Et₂O was added and the mixture was successively washed with water (1x) and brine (1x), then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.22 g, 97%)

¹⁷¹ Stavber, S.; Šket, B.; Zajc, B.; Zupan, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6003.

was isolated as a white solid by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁷²



6-Fluoro-4,4-dimethylcyclohex-2-enone (3.60). To a solution of 4,4-dimethyl-2-cyclohexen-1-one (1.0 mL, 7.60 mmol) in MeOH (4 mL) were successively added Selectfluor (3.63 g, 10.2 mmol) and H₂SO₄ (40 μL, 0.760 mmol). The resulting mixture was stirred under argon at 65 °C for 21 hours. The mixture was cooled down to room temperature, filtered to remove the solids, and then concentrated *in vacuo*. Et₂O was added and the resulting solution was successively washed with water (1x) and brine (1x), then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (312 mg, 26%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁷³



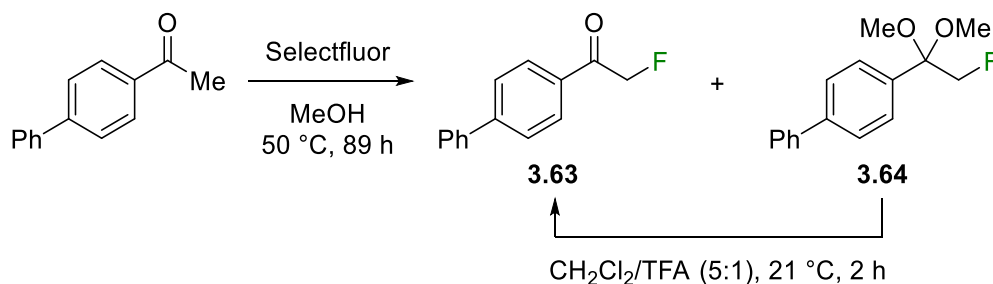
1-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-2-fluoroethanone (3.61). To a solution of 4'-*tert*-butylacetophenone (2.34 g, 13.1 mmol) in MeOH (130 mL) was added Selectfluor (4.88 g, 13.8 mmol). The resulting mixture was stirred under argon at 65 °C for 18 hours. Et₂O was added and the mixture was successively washed with water (1x) and brine (1x), then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The α-fluoroketone **3.61** and the (α-fluoro)dimethylacetal **3.62** side-product were then separated and isolated by flash

¹⁷² Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. *Synthesis* **2002**, 17, 2609.

¹⁷³ Bélanger, É.; Cantin, K.; Messe, O.; Tremblay, M.; Paquin, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1034.

chromatography using 3% EtOAc/hexanes. **3.62** was subsequently taken up in a 5:1 CH₂Cl₂/TFA mixture and stirred at room temperature for two hours. The solution was washed with water (3x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The resulting α -fluoroketone **3.61** was isolated by flash chromatography using 3% EtOAc/hexanes. Overall, the desired product (1.94 g, 76%) was isolated as a white solid. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁵⁴

1-(tert-Butyl)-4-(2-fluoro-1,1-dimethoxyethyl)benzene (3.62). White solid; mp 41-44 °C; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2953, 2838, 1460, 1293, 1113, 1090, 1063, 1033, 972, 674 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, 2H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.39 (d, 2H, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 4.49 (d, 2H, $J = 47.2 \text{ Hz}$), 3.29 (s, 6H), 1.32 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -228.1 (t, 1F, $J = 47.1 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 151.5, 135.1, 127.0, 125.3, 100.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.8 \text{ Hz}$), 83.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 178 \text{ Hz}$), 49.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.6 \text{ Hz}$), 34.7, 31.5; HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₉FO [M-MeO]⁺ 209.1342; found 209.1350.



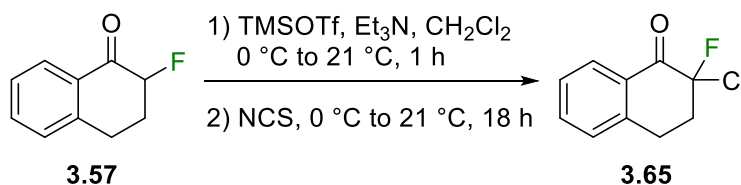
1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2-fluoroethanone (3.63). To a solution of 4-acetylbiphenyl (1.49 g, 7.57 mmol) in MeOH (50 mL) were successively added Selectfluor (3.22 g, 9.08 mmol) and H₂SO₄ (40 μ L, 0.757 mmol). The resulting mixture was stirred under argon at 50 °C for 89 hours. Et₂O was added and the mixture was successively washed with water (1x) and brine (1x), then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The α -fluoroketone **3.63** and the (α -fluoro)dimethylacetal **3.64** side-product were then separated and isolated by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. **3.64** was subsequently taken up in a 5:1 CH₂Cl₂/TFA mixture and stirred at room temperature for two hours. The solution was washed with water (3x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting α -fluoroketone **3.63** was isolated by flash chromatography using 5%

EtOAc/hexanes. Overall, the desired product (432 mg, 27%) was isolated as an off-white solid. Spectroscopic data was in agreement with the literature.¹⁷⁴

4-(2-Fluoro-1,1-dimethoxyethyl)-1,1'-biphenyl (3.64). White solid; mp 79-81 °C; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3064, 2940, 2836, 1485, 1294, 1146, 1058, 971, 739, 695 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.58 (m, 6H), 7.44 (t, 2H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.35 (t, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.54 (d, 1H, $J = 47.2 \text{ Hz}$), 3.32 (s, 6H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -228.6 (t, 1F, $J = 47.2 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.5, 140.8, 137.2, 128.9, 127.8, 127.6, 127.3, 127.1, 100.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.0 \text{ Hz}$), 83.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 178 \text{ Hz}$), 49.4; HRMS-ESI calcd for C₁₅H₁₄FO [M-MeO]⁺ 229.1023; found 229.0998.

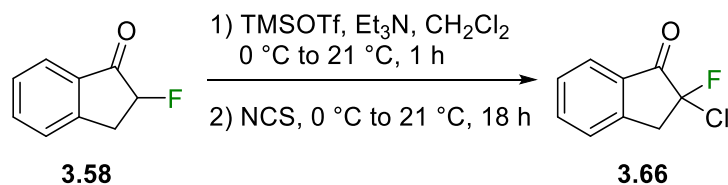
3.4.3 Synthèse des α -chloro- α -fluorocétones

Typical procedure for the electrophilic chlorination of α -fluoroketones:^{156d} A solution of the α -fluoroketone in CH₂Cl₂ (0.4 M) was brought to 0 °C under argon. Et₃N (1.1 equiv.) was added, followed by TMSOTf (1 equiv.). The resulting solution was allowed to reach room temperature over 1 hour, and then brought back to 0 °C. NCS (1.1 equiv.) was added, and the mixture was allowed to reach room temperature over 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The combined organic layers were washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*.

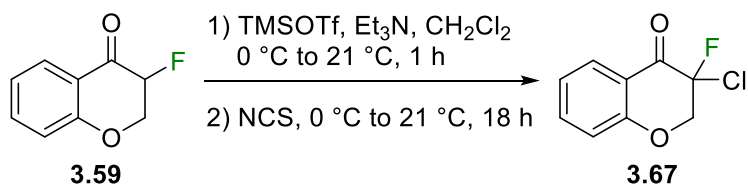


2-Chloro-2-fluoro-1-tetralone (3.65). The α -chloro- α -fluoroketone was prepared following the general procedure for the electrophilic chlorination of α -fluoroketone 3.57. On a 18.1 mmol scale, the desired product (3.38 g, 94%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.^{156d}

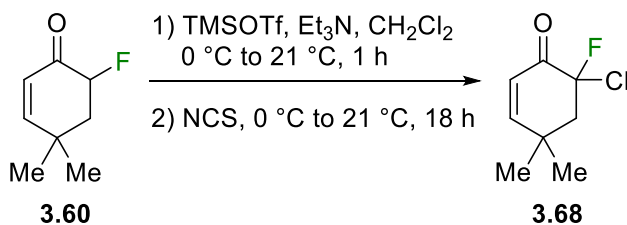
¹⁷⁴ Shao, T.; Fang, X.; Yang, X. *Synlett* **2015**, 26, 1835.



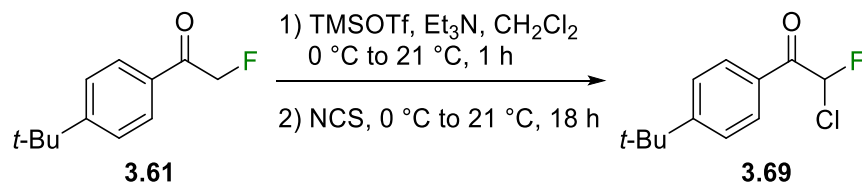
2-Chloro-2-fluoro-1-indanone (3.66). The α -chloro- α -fluoroketone was prepared following the general procedure for the electrophilic chlorination of α -fluoroketone **3.58**. On a 6.96 mmol scale, the desired product (1.11 g, 87%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3078, 2936, 1735, 1609, 1468, 1217, 1102, 998, 918, 732 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.74 (t, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.52-7.46 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -120.4 (m, 1F); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 191.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.4 \text{ Hz}$), 147.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.5 \text{ Hz}$), 137.4, 131.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.8 \text{ Hz}$), 129.2, 126.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.7 \text{ Hz}$), 126.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 0.6 \text{ Hz}$), 106.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 262 \text{ Hz}$), 44.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.8 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClFO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185.0164; found 185.0158.



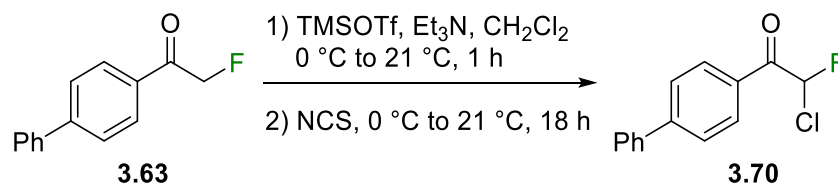
3-Chloro-3-fluorochroman-4-one (3.67). The α -chloro- α -fluoroketone was prepared following the general procedure for the electrophilic chlorination of α -fluoroketone **3.59**. On a 7.07 mmol scale, the desired product (1.25 g, 88%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. mp 52-54 °C; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3073, 2920, 1705, 1606, 1467, 1259, 1148, 1055, 840, 752 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (dd, 1H, $J = 7.8, 0.9 \text{ Hz}$), 7.60 (m, 1H), 7.16 (t, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.07 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 4.66-4.65 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -135.0 (t, 1F, $J = 6.0 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 180.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.0 \text{ Hz}$), 160.4, 137.6, 128.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.0 \text{ Hz}$), 123.2, 118.3, 117.8, 100.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 256 \text{ Hz}$), 73.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 31.1 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClFO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201.0113; found 201.0106.



6-Chloro-6-fluoro-4,4-dimethylcyclohex-2-enone (3.68). The α -chloro- α -fluoroketone was prepared following the general procedure for the electrophilic chlorination of α -fluoroketone **3.60**. On a 2.31 mmol scale, the desired product (301 mg, 74%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. mp 56-58 °C; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2965, 2875, 1700, 1613, 1118, 1071, 964, 817, 778, 724 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.73 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 6.01 (dd, 1H, $J = 10.3, 3.0$ Hz), 2.61 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -109.5 (t, 1F, $J = 13.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 185.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.7$ Hz), 160.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 0.7$ Hz), 122.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 0.6$ Hz), 104.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 252$ Hz), 49.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.7$ Hz), 35.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.7$ Hz), 30.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.7$ Hz), 27.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 0.6$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClFO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 177.0477; found 177.0475.



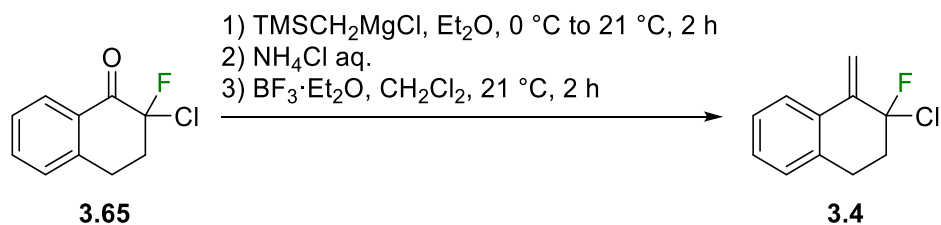
1-(4-(tert-Butyl)phenyl)-2-chloro-2-fluoroethanone (3.69). The α -chloro- α -fluoroketone was prepared following the general procedure for the electrophilic chlorination of α -fluoroketone **3.61**. On a 5.10 mmol scale, the desired product (1.06 g, 91%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 3% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2965, 2870, 1706, 1605, 1412, 1283, 1101, 973, 856, 735 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J = 50.7$ Hz), 1.36 (s, 9H); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -146.3 (d, 1F, $J = 50.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 187.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.5$ Hz), 159.0, 129.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz), 128.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.4$ Hz), 126.1, 95.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 257$ Hz), 35.5, 31.1; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClFO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229.0790; found 229.0798.



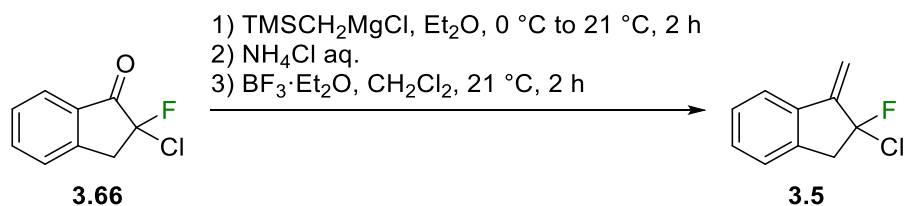
1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2-chloro-2-fluoroethanone (3.70). The α -chloro- α -fluoroketone was prepared following the general procedure for the electrophilic chlorination of α -fluoroketone **3.63**. On a 1.99 mmol scale, the desired product (396 mg, 80%) was isolated as an off-white solid by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. mp 84-87 °C; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3066, 2957, 1692, 1600, 1408, 1197, 1090, 965, 859, 689\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, 2H, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.74 (d, 2H, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.49 (t, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.43 (t, 1H, $J = 7.3\text{ Hz}$), 6.85 (d, 1H, $J = 50.8\text{ Hz}$); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -146.1 (d, 1F, $J = 50.8\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 187.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.9\text{ Hz}$), 147.6, 139.6, 130.45, 130.43, 129.2, 128.8, 127.6, 127.5, 95.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 257\text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClFNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 271.0296; found 271.0275.

3.4.4 Synthèse des 3-chloro-3-fluoropropènes

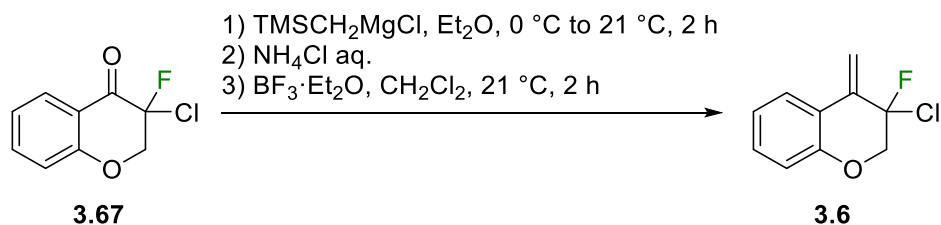
Typical procedure for the Peterson olefination of α -chloro- α -fluoroketones: A solution of (trimethylsilyl)methyl magnesium chloride (1.2 equiv.) in Et_2O (1.0 M) was brought to 0 °C under argon. A solution of the α -chloro- α -fluoroketone (1 equiv.) in Et_2O (0.4 M) was then added dropwise. The resulting solution was allowed to reach room temperature over 2 hours. Saturated NH_4Cl was added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was taken up in CH_2Cl_2 (0.2 M) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.4 equiv.) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was diluted with hexanes, washed with saturated NaHCO_3 (1x) and brine (1x), then dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*.



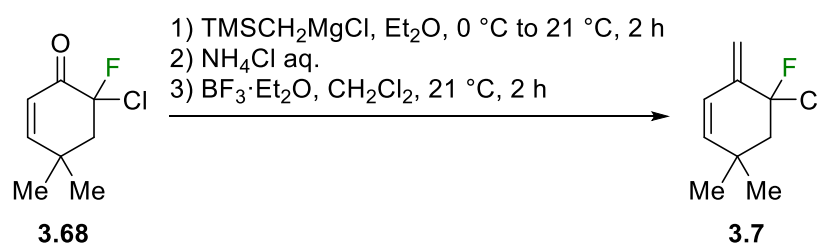
2-Chloro-2-fluoro-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (3.4). The 3-chloro-3-fluoropropene was prepared following the general procedure for the Peterson olefination of α -chloro- α -fluoroketone **3.65**. On a 9.20 mmol scale, the desired product (1.33 g, 73%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.^{58a}



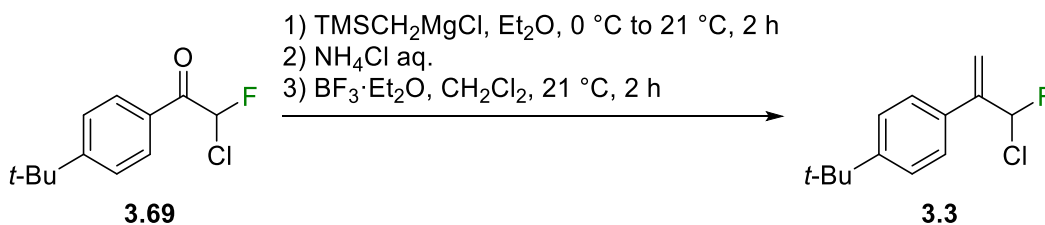
2-Chloro-2-fluoro-1-methylene-2,3-dihydro-1H-indene (3.5). The 3-chloro-3-fluoropropene was prepared following the general procedure for the Peterson olefination of α -chloro- α -fluoroketone **3.66**. On a 5.21 mmol scale, the desired product (648 mg, 68%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using pentane. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3029, 2915, 1651, 1425, 1281, 1089, 976, 775, 727, 707 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, 1H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.33-7.23 (m, 3H), 5.78 (d, 1H, $J = 2.9 \text{ Hz}$), 5.72 (d, 1H, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 3.74-3.72 (m, 2H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -95.7 (m, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.3 \text{ Hz}$), 138.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.0 \text{ Hz}$), 136.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.4 \text{ Hz}$), 130.0, 128.0, 125.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.8 \text{ Hz}$), 121.5, 113.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 253 \text{ Hz}$), 109.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.0 \text{ Hz}$), 48.5 Hz (d, $J_{\text{C-F}} = 24.1 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for C₁₀H₉ClF [M+H]⁺ 183.0371; found 183.0381.



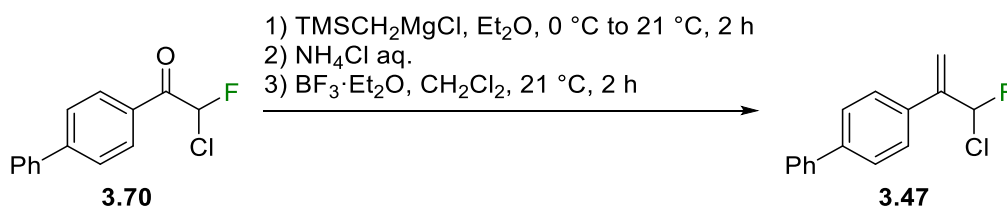
3-Chloro-3-fluoro-4-methylenecroman (3.6). The 3-chloro-3-fluoropropene was prepared following the general procedure for the Peterson olefination of α -chloro- α -fluoroketone **3.67**. On a 6.04 mmol scale, the desired product (699 mg, 58%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using pentane. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3068, 2915, 1608, 1482, 1266, 1225, 1063, 912, 834, 749 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.26 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.02 (t, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 6.95 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 5.81 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -116.6 (m, 1F); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 152.4, 138.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.5 \text{ Hz}$), 130.6, 124.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.3 \text{ Hz}$), 122.4, 118.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.3 \text{ Hz}$), 117.8, 108.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.0 \text{ Hz}$), 104.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 248 \text{ Hz}$), 72.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 31.0 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClF} [\text{M}+\text{H}]^+$ 199.0320; found 199.0303.



5-Chloro-5-fluoro-3,3-dimethyl-6-methylenecyclohex-1-ene (3.7). The 3-chloro-3-fluoropropene was prepared following the general procedure for the Peterson olefination of α -chloro- α -fluoroketone **3.68**. On a 1.24 mmol scale, the desired product (48 mg, 22%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using pentane. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3025, 2960, 2870, 1472, 1364, 1138, 1065, 901, 791, 692 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.01 (dd, 1H, $J = 9.9, 2.5 \text{ Hz}$), 5.69 (s, 1H), 5.62 (d, 1H, $J = 9.9 \text{ Hz}$), 5.19 (s, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (s, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -91.1 (dd, 1F, $J = 19.0, 11.4 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 141.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.0 \text{ Hz}$), 139.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.0 \text{ Hz}$), 122.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2 \text{ Hz}$), 114.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.7 \text{ Hz}$), 109.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 244 \text{ Hz}$), 50.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.2 \text{ Hz}$), 35.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.4 \text{ Hz}$), 30.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.7 \text{ Hz}$), 29.1; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClF} [\text{M}+\text{H}]^+$ 175.0684; found 175.0655.

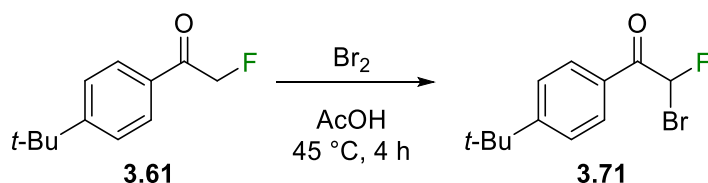


1-(*tert*-Butyl)-4-(3-chloro-3-fluoroprop-1-en-2-yl)benzene (3.3). The 3-chloro-3-fluoropropene was prepared following the general procedure for the Peterson olefination of α -chloro- α -fluoroketone **3.69**. On a 6.63 mmol scale, the desired product (1.24 g, 83%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3090, 2963, 2869, 1514, 1364, 1270, 1049, 939, 838, 783 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (m, 4H), 6.88 (d, 1H, $J = 49.7 \text{ Hz}$), 5.64 (s, 1H), 5.61 (d, 1H, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 1.33 (s, 9H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -130.6 (d, 1F, $J = 49.7 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 151.9, 144.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 17.7 \text{ Hz}$), 132.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.6 \text{ Hz}$), 126.8, 125.6, 116.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.5 \text{ Hz}$), 100.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 245 \text{ Hz}$), 34.8, 31.4; HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₇ClF [M+H]⁺ 227.0997; found 227.0989.



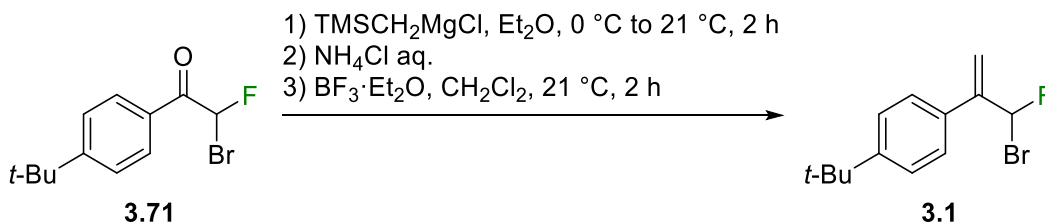
4-(3-Chloro-3-fluoroprop-1-en-2-yl)-1,1'-biphenyl (3.47). The 3-chloro-3-fluoropropene was prepared following the general procedure for the Peterson olefination of α -chloro- α -fluoroketone **3.70**. On a 1.50 mmol scale, the desired product (301 mg, 82%) was isolated as a white solid by flash chromatography using pentane. mp 50-51 °C; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3034, 2979, 1487, 1406, 1261, 1108, 1048, 924, 843, 771 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.60 (m, 4H), 7.56 (d, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.45 (t, 2H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.37 (t, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J = 49.6 \text{ Hz}$), 5.70 (s, 1H), 5.68 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -130.4 (d, 1F, $J = 49.6 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 17.9 \text{ Hz}$), 141.7, 140.5, 134.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.4 \text{ Hz}$), 129.0, 127.7, 127.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 0.7 \text{ Hz}$), 127.4, 127.2, 117.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.3 \text{ Hz}$), 100.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 232 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for C₁₅H₁₃ClF [M+H]⁺ 247.0684; found 247.0679.

3.4.5 Synthèse d'une α -bromo- α -fluorocétone



2-Bromo-1-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-fluoroethanone (3.71). Bromine (123 μL , 2.40 mmol) was added to a solution of α -fluoroketone **3.61** (466 mg, 2.40 mmol) in acetic acid (10 mL) under argon. The resulting solution was stirred at $45\text{ }^\circ\text{C}$ for 4 hours. After completion of the reaction, the solvent was removed *in vacuo* by making an azeotrope with toluene. The desired product (599 mg, 91%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2964, 2870, 1700, 1604, 1411, 1269, 1091, 972, 851, 720\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 51.1$ Hz), 1.36 (s, 9H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -151.9 (d, 1F, $J = 51.1$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 187.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.9$ Hz), 159.0, 129.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.4$ Hz), 128.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.4$ Hz), 126.1, 86.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 268$ Hz), 35.5, 31.1; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrFO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273.0285; found 273.0284.

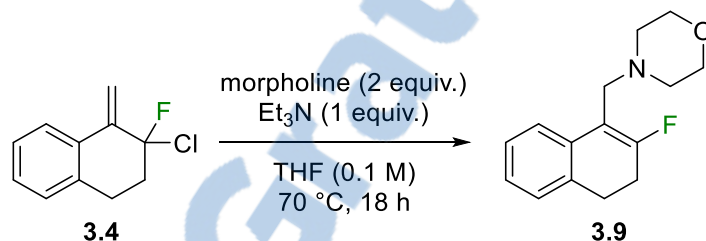
3.4.6 Synthèse d'un 3-bromo-3-fluoropropène



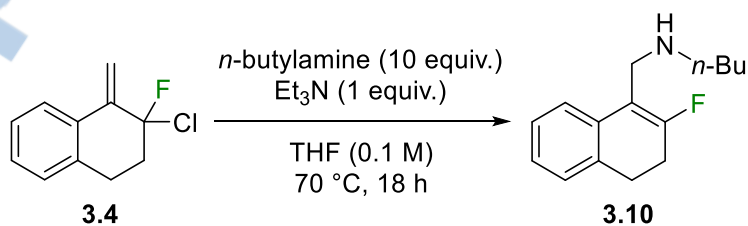
1-(3-Bromo-3-fluoroprop-1-en-2-yl)-4-(tert-butyl)benzene (3.1). A solution of (trimethylsilyl)methyl magnesium chloride in Et_2O (1.0 M, 2.85 mL, 2.85 mmol) was brought to $0\text{ }^\circ\text{C}$ under argon. A solution of α -bromo- α -fluoroketone **3.71** (599 mg, 2.19 mmol) in Et_2O (4.5 mL) was then added dropwise. The resulting solution was allowed to reach room temperature over 2 hours. Saturated NH_4Cl was added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was taken up in CH_2Cl_2 (9 mL) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (110 μL , 0.877 mmol) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction

mixture was diluted with hexanes, washed with saturated NaHCO₃ (1x) and brine (1x), then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (393 mg, 66%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2963, 2905, 2869, 1653, 1514, 1364, 1097, 1049, 935, 873 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 4H), 7.20 (d, 1H, J = 49.8 Hz), 5.66 (s, 1H), 5.56 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 1.33 (s, 9H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -134.0 (dd, 1F, J = 49.4, 3.6 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 152.0, 145.7 (d, J_{C-F} = 16.5 Hz), 132.6 (d, J_{C-F} = 2.0 Hz), 126.7 (d, J_{C-F} = 0.8 Hz), 125.7, 115.6 (d, J_{C-F} = 9.5 Hz), 92.0 (d, J_{C-F} = 257 Hz), 34.8, 31.4; HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₇BrF [M+H]⁺ 271.0492; found 271.0482.

3.4.7 Substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes

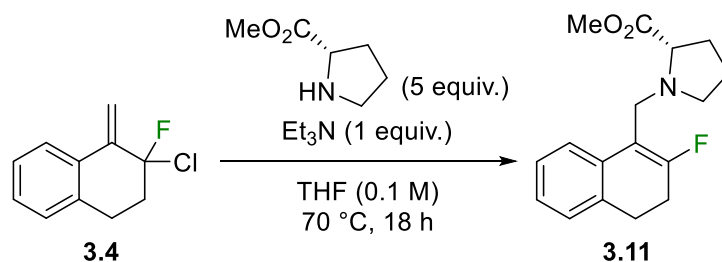


4-((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)morpholine (3.9). To an argon-flushed vial was added a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (2.5 mL), followed by morpholine (44 μ L, 0.509 mmol) and Et₃N (35 μ L, 0.254 mmol). The resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (60 mg, 96%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 15% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶

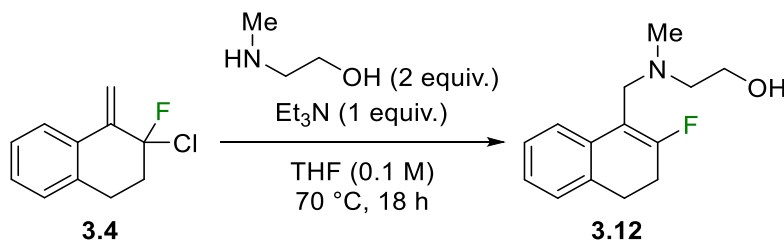


***N*-((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)butan-1-amine (3.10).** To an argon-flushed vial was added a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in

THF (2.5 mL), followed by *n*-butylamine (251 μ L, 2.54 mmol) and Et₃N (35 μ L, 0.254 mmol). The resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (58 mg, 97%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 10% MeOH/CH₂Cl₂. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶

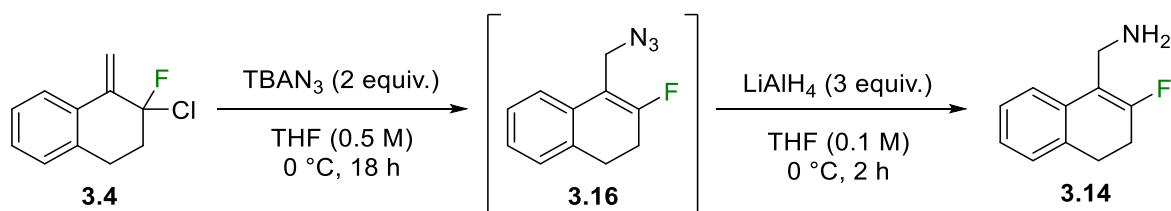


(S)-Methyl 1-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)pyrrolidine-2-carboxylate (3.11). To an argon-flushed vial was added a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (2.5 mL), followed by L-proline methyl ester (164 mg, 1.27 mmol) and Et₃N (35 μ L, 0.254 mmol). The resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (63 mg, 85%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 10% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶



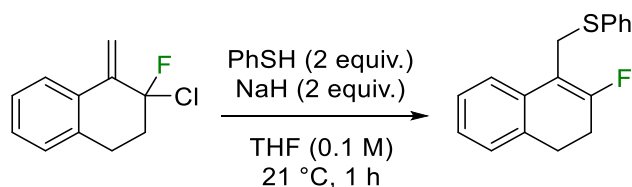
2-(((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)(methyl)amino)ethanol (3.12). To an argon-flushed vial was added a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (2.5 mL), followed by 2-(methylamino)ethanol (41 μ L, 0.509 mmol) and Et₃N (35 μ L, 0.254 mmol). The resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. Water

was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (38 mg, 64%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 10% MeOH/CH₂Cl₂. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶



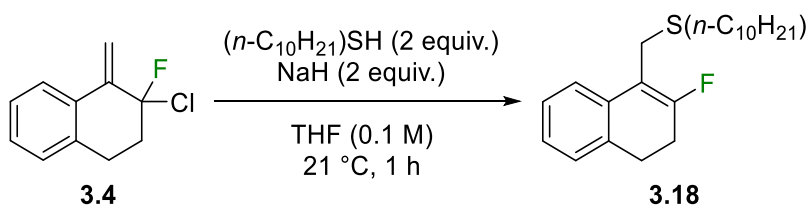
4-(Azidomethyl)-3-fluoro-1,2-dihydronaphthalene (3.16). TBAN₃ (145 mg, 0.509 mmol) was charged into an argon-flushed vial that was then cooled down to 0 °C before addition of a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (0.5 mL). Stirring was continued at 0 °C for 18 hours. A sample was taken and a yield of 72% was estimated by ¹⁹F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -100.0 (s, 1F, 0.1841 mmol, 72%).

(2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methanamine (3.14). To the above reaction mixture were added THF (2 mL) and LiAlH₄ (29 mg, 0.763 mmol) at 0 °C and stirring was continued for 2 more hours, after which water was added. A sample was taken and a yield of 69% over two steps was estimated by ¹⁹F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -104.9 (s, 1F, 0.1764 mmol, 69%).

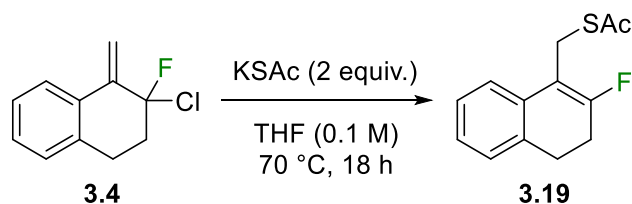


((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)(phenyl)sulfane (3.17). An argon-flushed vial was charged with NaH (60% in mineral oil, 20 mg, 0.509 mmol) and THF (1.5 mL). Thiophenol (52 μL, 0.509 mmol) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50

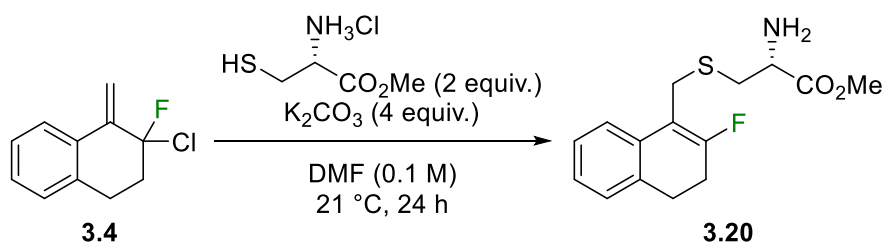
mg, 0.254 mmol) in THF (1 ml) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. NaOH (0.1 M) was added and the mixture was extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (67 mg, 97%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using a solvent gradient ranging from 100% hexanes to 5% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.^{58b}



Decyl((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)sulfane (3.18). An argon-flushed vial was charged with NaH (60% in mineral oil, 20 mg, 0.509 mmol) and THF (1.5 mL). 1-Decanethiol (108 μ L, 0.509 mmol) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 ml) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. NaOH (0.1 M) was added and the mixture was extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (77 mg, 90%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 2% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 3061, 2922, 2851, 1676, 1452, 1365, 1149, 956, 761, 726 cm^{-1} ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.22 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.98 (td, 2H, J = 8.2, 2.3 Hz), 2.59 (m, 2H), 2.52 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.61 (p, 2H, J = 7.4 Hz), 1.37-1.26 (m, 14H), 0.88 (t, 3H, J = 6.9 Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -102.1 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 269 Hz), 133.2, 133.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 5.8 Hz), 127.6, 126.8, 126.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.1 Hz), 123.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 6.5 Hz), 111.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 12.5 Hz), 32.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.7 Hz), 29.70, 29.67, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 28.7 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.3 Hz), 25.1, 24.9, 24.8 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 5.4 Hz), 22.8, 14.3; HRMS-ESI calcd for C₈H₁₁ClFO [M+H]⁺ 335.2203; found 335.2190.

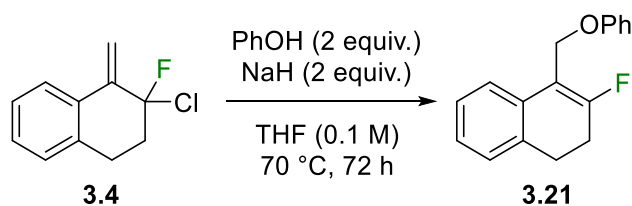


S-((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl) ethanethioate (3.19). An argon-flushed vial was charged with potassium thioacetate (58 mg, 0.509 mmol) and THF (1.5 mL). A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 mL) was next added. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (50 mg, 84%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 20% CH₂Cl₂/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3067, 2944, 2836, 1677, 1488, 1426, 1366, 1129, 962, 759 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 2.96 (td, 2H, *J* = 8.2, 2.2 Hz), 2.57 (m, 2H), 2.34 (s, 3H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -98.9 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 195.8, 161.0 (d, *J*_{C-F} = 272 Hz), 132.9, 132.6 (d, *J*_{C-F} = 5.4 Hz), 127.7, 127.0, 126.6 (d, *J*_{C-F} = 2.0 Hz), 123.0 (d, *J*_{C-F} = 6.7 Hz), 110.1 (d, *J*_{C-F} = 12.5 Hz), 30.5, 28.5 (d, *J*_{C-F} = 7.2 Hz), 25.0 (d, *J*_{C-F} = 23.4 Hz), 22.5 (d, *J*_{C-F} = 6.5 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₄FOS [M+H]⁺ 237.0744; found 237.0719.

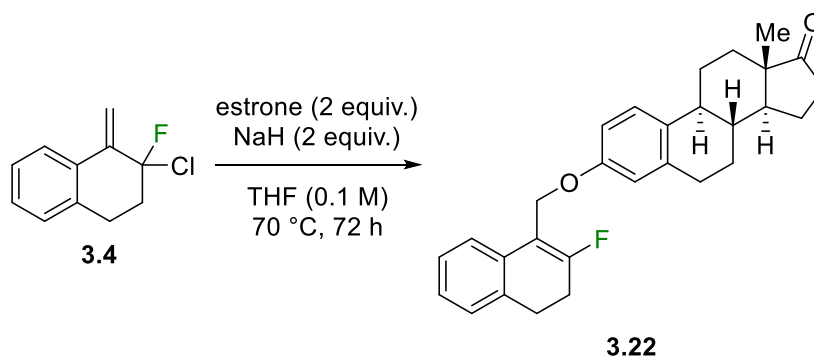


(R)-Methyl 2-amino-3-(((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)thio)propanoate (2o). To an argon-flushed vial charged with sodium carbonate (108 mg, 1.02 mmol) was added a solution of L-cysteine methyl ester hydrochloride (87 mg, 0.509 mmol) in DMF (1.5 mL), and the solution was stirred at room temperature for 1 hour. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in DMF (1 mL) was next added, and stirring was continued at room temperature for 24 hours. Saturated Na₂CO₃ was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with

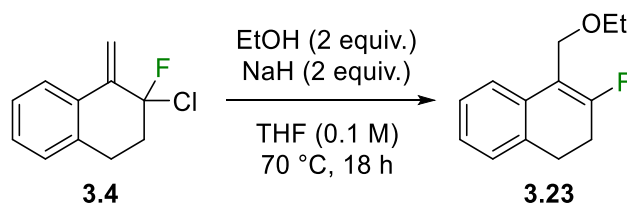
brine (3x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (53 mg, 70%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 5% MeOH/CH₂Cl₂. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3375, 2948, 2836, 1733, 1674, 1435, 1178, 959, 828, 761 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.22 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 6H), 3.00-2.93 (m, 3H), 2.74 (dd, 1H, $J = 13.5, 7.6 \text{ Hz}$), 2.61 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -101.3 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 160.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 269 \text{ Hz}$), 133.1, 132.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.7 \text{ Hz}$), 127.6, 126.8, 126.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.1 \text{ Hz}$), 123.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.5 \text{ Hz}$), 110.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.1 \text{ Hz}$), 54.3, 52.3, 37.1, 28.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.3 \text{ Hz}$), 25.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.6 \text{ Hz}$), 25.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.4 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for C₁₅H₁₉FNO₂S [M+H]⁺ 296.1115; found 296.1127.



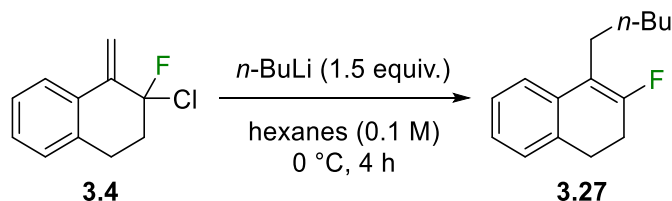
3-Fluoro-4-(phoxymethyl)-1,2-dihydronaphthalene (3.21). An argon-flushed vial was charged with NaH (60% in mineral oil, 20 mg, 0.509 mmol) and THF (0.5 mL). A solution of phenol (48 mg, 0.509 mmol) in THF (1 mL) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 mL) was added. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 72 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (52 mg, 80%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3061, 2944, 1683, 1597, 1493, 1225, 1007, 833, 750, 689 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.29 (m, 3H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.02-6.96 (m, 3H), 4.99 (d, 2H, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 3.01 (td, 2H, $J = 8.2, 2.3 \text{ Hz}$), 2.63 (m, 2H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -100.0 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 273 \text{ Hz}$), 158.7, 133.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.4 \text{ Hz}$), 132.7, 129.6, 127.5, 127.0, 126.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2 \text{ Hz}$), 124.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.6 \text{ Hz}$), 121.1, 115.0, 110.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.9 \text{ Hz}$), 60.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.5 \text{ Hz}$), 28.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.3 \text{ Hz}$), 25.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.0 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for C₁₇H₁₆FO [M+H]⁺ 255.1180; found 255.1183.



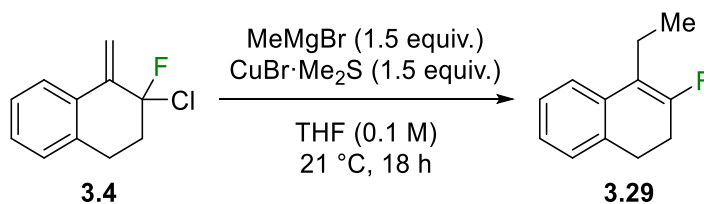
(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-3-((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methoxy)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,15,16-octahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17(14*H*)-one (3.22). An argon-flushed vial was charged with NaH (60% in mineral oil, 20 mg, 0.509 mmol) and THF (0.5 mL). A solution of estrone (137 mg, 0.509 mmol) in THF (1 mL) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 ml) was added. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 72 hours. Water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (85 mg, 78%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 80% CH₂Cl₂/hexanes. mp 160-162 °C; IR (ATR, ZnSe) ν = 2923, 2860, 1731, 1492, 1388, 1246, 1150, 1004, 873, 771 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.83 (dd, 1H, *J* = 8.5, 2.4 Hz), 6.76 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 4.95 (dd, 2H, *J* = 1.0 Hz), 3.01 (td, 2H, *J* = 8.2, 2.1 Hz), 2.63 (m, 2H), 2.51 (dd, 1H, *J* = 19.1, 8.7 Hz), 2.41 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 4H), 1.67-1.40 (m, 6H), 0.91 (s, 3H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -100.1 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 221.1, 161.7 (d, *J*_{C-F} = 273 Hz), 156.8, 137.9, 133.1 (d, *J*_{C-F} = 5.4 Hz), 132.7, 132.5, 127.5, 127.0, 126.6 (d, *J*_{C-F} = 2.0 Hz), 126.5, 124.0 (d, *J*_{C-F} = 6.6 Hz), 115.0, 112.4, 111.0 (d, *J*_{C-F} = 10.8 Hz), 60.0 (d, *J*_{C-F} = 7.5 Hz), 50.5, 48.2, 44.2, 38.5, 36.0, 31.7, 29.8, 28.5 (d, *J*_{C-F} = 7.3 Hz), 26.7, 26.1, 25.1 (d, *J*_{C-F} = 24.1 Hz), 21.7, 14.0; HRMS-ESI calcd for C₂₉H₃₂FO₂ [M+H]⁺ 431.2381; found 431.2397.



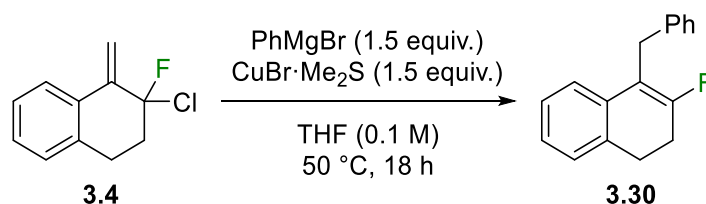
4-(Ethoxymethyl)-3-fluoro-1,2-dihydronaphthalene (3.23). An argon-flushed vial was charged with NaH (60% in mineral oil, 20 mg, 0.509 mmol) and THF (1.5 mL). Ethanol (30 μ L, 0.509 mmol) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 ml) was added. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 hours, after which water was added. A sample was taken and a yield of 9% was estimated by ^{19}F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -102.0 (s, 1F, 0.0234 mmol, 9%).



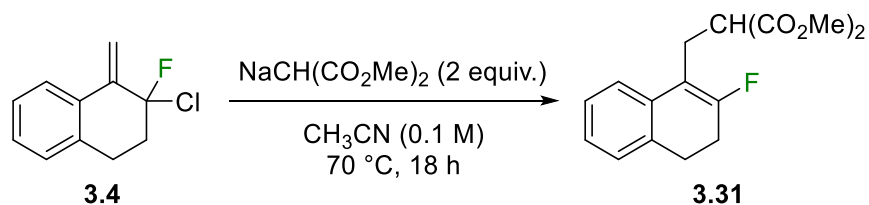
3-Fluoro-4-pentyl-1,2-dihydronaphthalene (3.27). An argon-flushed vial containing a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in hexanes (2.5 mL) was cooled down to 0 °C, after which *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 152 μ L, 0.381 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 4 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (52 mg, 93%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.^{58a}



4-Ethyl-3-fluoro-1,2-dihydronaphthalene (3.29). An argon-flushed vial was charged with $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (78 mg, 0.381 mmol) and THF (1.5 mL), then cooled down to 0 °C. Methylmagnesium bromide (3 M in Et_2O , 127 μL , 0.381 mmol) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 15 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 ml) was added, after which the mixture was stirred at room temperature over 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (34 mg, 75%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.^{58a}

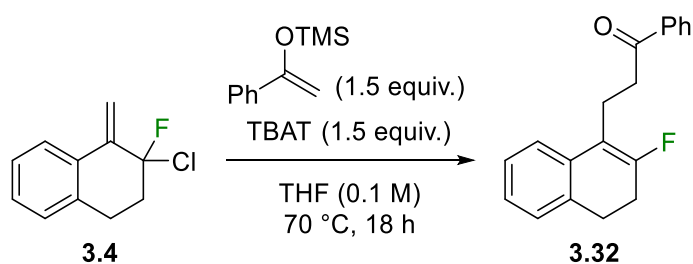


4-Benzyl-3-fluoro-1,2-dihydronaphthalene (3.30). An argon-flushed vial was charged with $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (78 mg, 0.381 mmol) and THF (1.5 mL), then cooled down to 0 °C. Phenylmagnesium bromide (3 M in Et_2O , 127 μL , 0.381 mmol) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 15 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 ml) was added, after which the mixture was brought to 50 °C and stirred for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (61 mg, 95%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.^{58a}



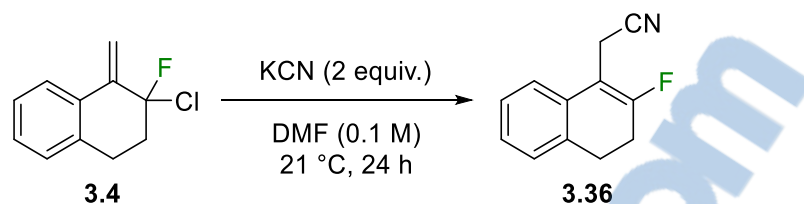
Dimethyl 2-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)malonate (3.31). An argon-flushed vial was charged with NaH (60% in mineral oil, 20 mg, 0.509 mmol) and CH_3CN

(1.5 mL). Dimethyl malonate (52 μ L, 0.509 mmol) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in CH₃CN (1 ml) was added, after which the solution was stirred at 70 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (62 mg, 84%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2952, 2841, 1732, 1681, 1434, 1275, 1191, 1149, 1032, 760 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.09 (m, 4H), 3.69 (s, 6H), 3.61 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 3.17 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.92 (td, 2H, *J* = 8.1, 2.2 Hz), 2.52 (m, 2H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -100.7 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 160.4 (d, *J*_{C-F} = 269 Hz), 133.4, 133.2 (d, *J*_{C-F} = 6.3 Hz), 127.7, 126.9, 126.4 (d, *J*_{C-F} = 2.2 Hz), 122.5 (d, *J*_{C-F} = 6.6 Hz), 110.6 (d, *J*_{C-F} = 13.2 Hz), 52.7, 50.5 (d, *J*_{C-F} = 2.3 Hz), 28.8 (d, *J*_{C-F} = 7.1 Hz), 24.9 (d, *J*_{C-F} = 24.6 Hz), 23.1 (d, *J*_{C-F} = 4.8 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₆H₁₈FO₄ [M+H]⁺ 293.1184; found 293.1179.

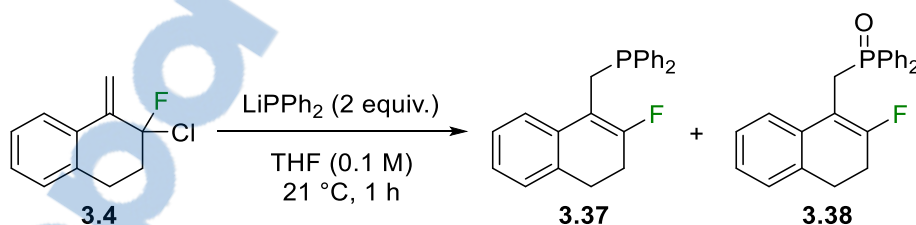


3-(2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-1-phenylpropan-1-one (3.32). To an argon-flushed vial was added a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1.5 mL), followed by a solution of trimethyl((1-phenylvinyl)oxy)silane¹⁷⁵ (73 mg, 0.381 mmol) in THF (1 mL) and TBAT (21 mg, 0.038 mmol). The resulting solution was stirred at 70 °C for 18 hours. A sample was taken and a yield of 9% was estimated by ¹⁹F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -102.8 (s, 1F, 0.0223 mmol, 9%).

¹⁷⁵ George, J.; Subba Reddy, B. V. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 388.

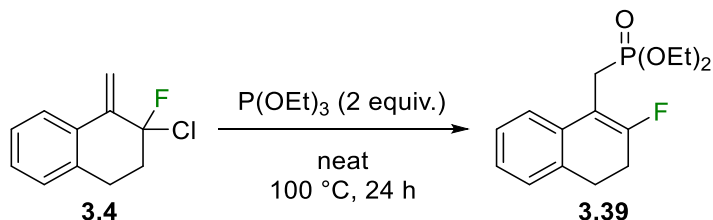


2-(2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)acetonitrile (3.36). An argon-flushed vial was charged with potassium cyanide (33 mg, 0.509 mmol) and DMF (1.5 mL). A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in DMF (1 ml) was next added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (39 mg, 83%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3063, 2947, 2252, 1686, 1488, 1368, 1155, 995, 759, 728 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.14 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.00 (td, 2H, *J* = 8.3, 2.4 Hz), 2.61 (m, 2H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -98.7 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.2 (d, *J*_{C-F} = 273 Hz), 132.7, 131.7 (d, *J*_{C-F} = 4.5 Hz), 127.9, 127.22, 127.21, 122.6 (d, *J*_{C-F} = 6.4 Hz), 117.2 (d, *J*_{C-F} = 2.8 Hz), 105.1 (d, *J*_{C-F} = 12.4 Hz), 28.2 (d, *J*_{C-F} = 7.2 Hz), 24.9 (d, *J*_{C-F} = 23.2 Hz), 12.7 (d, *J*_{C-F} = 7.9 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₂H₁₁FN [M+H]⁺ 188.0870; found 188.0867.

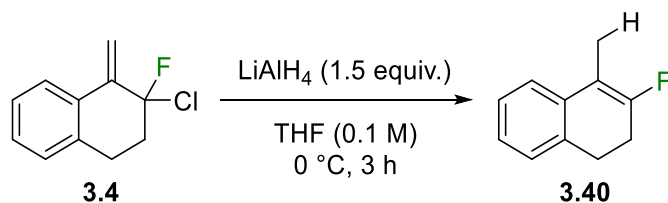


((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)diphenylphosphane (3.37). An argon-flushed vial was charged with *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 152 μ L, 0.381 mmol) and THF (1.5 mL), then cooled down to 0 °C. Diphenylphosphine (66 μ L, 0.381 mmol) was added and the resulting mixture was allowed to reach room temperature over 10 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 ml) was next added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. A sample was taken and a yield of 69% was estimated by ¹⁹F NMR analysis of the crude reaction mixture

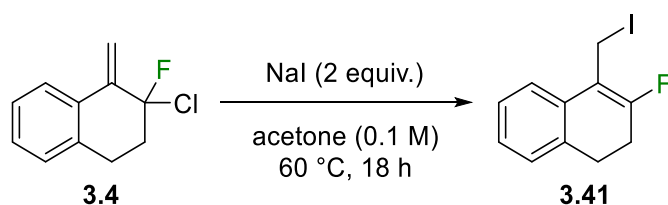
using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -100.7 (s, 1F, 0.1747 mmol, 69%). **3.38** was observed as a significant side-product of the reaction. **((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)diphenylphosphine oxide (3.38)**. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -97.8 (s, 1F, 0.0634 mmol, 25%).



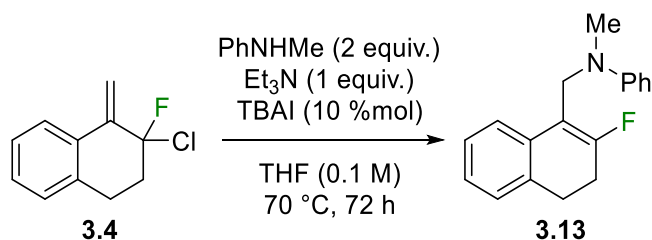
Diethyl ((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)phosphonate (3.39). To an argon-flushed vial was added 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol), followed by triethylphosphite (87 μL , 0.509 mmol). The resulting mixture was stirred at 100 $^\circ\text{C}$ for 24 hours. Water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (69 mg, 91%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 80% EtOAc/hexanes. IR (ATR, diamond) ν = 3061, 2982, 2837, 1680, 1489, 1366, 1252, 1020, 943, 760 cm^{-1} ; ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 4.06 (p, 2H, J = 7.2 Hz), 3.09 (d, 2H, J = 21.5 Hz), 2.98 (td, 2H, J = 8.4, 2.5 Hz), 2.59 (m, 2H), 1.24 (t, 3H, J = 7.1 Hz); ^{19}F (470 MHz, CDCl_3) δ -98.4 (d, 1F, $J_{\text{F-P}}$ = 11.7 Hz); ^{31}P (202 MHz, CDCl_3) δ 25.9 (d, 1P, $J_{\text{P-F}}$ = 12.1 Hz); ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 160.4 (dd, $J_{\text{C-F}}$ = 270 Hz, $J_{\text{C-P}}$ = 12.4 Hz), 133.3 (dd, $J_{\text{C-F}}$ = 5.6 Hz, $J_{\text{C-P}}$ = 2.5 Hz), 132.8, 127.3, 126.7, 126.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.1 Hz), 124.0 (dd, $J_{\text{C-F}}$ = 6.5 Hz, $J_{\text{C-P}}$ = 1.2 Hz), 106.2 (dd, $J_{\text{C-P}}$ = 13.3 Hz, $J_{\text{C-F}}$ = 11.4 Hz), 62.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.7 Hz), 28.7 (dd, $J_{\text{C-F}}$ = 7.1 Hz, $J_{\text{C-P}}$ = 1.9 Hz), 25.0 (dd, $J_{\text{C-F}}$ = 24.0 Hz, $J_{\text{C-P}}$ = 3.3 Hz), 22.5 (dd, $J_{\text{C-P}}$ = 143 Hz, $J_{\text{C-F}}$ = 4.9 Hz), 16.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.2 Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FO}_3\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.1207; found 299.1208.



3-Fluoro-4-methyl-1,2-dihydronaphthalene (3.40). An argon-flushed vial was charged with LiAlH₄ (15 mg, 0.381 mmol) and THF (1.5 mL), then cooled down to 0 °C. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 ml) was next added. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 3 hours. The desired product (35 mg, 86%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.^{58a}



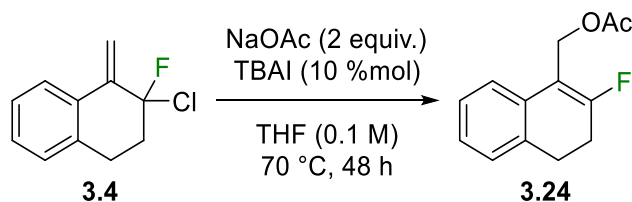
3-Fluoro-4-(iodomethyl)-1,2-dihydronaphthalene (3.41). An argon-flushed vial was charged with NaI (76 mg, 0.509 mmol), after which a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in acetone (2.5 ml) was added. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 18 hours. A sample was taken and a yield of 69% was estimated by ¹⁹F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -95.7 (s, 1F, 0.1894 mmol, 74%).



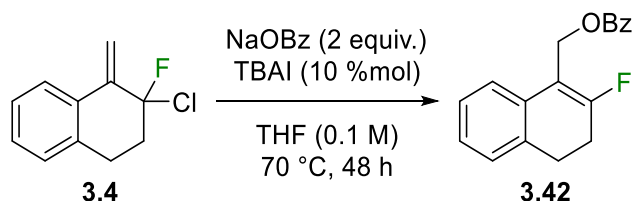
N-((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)-N-methylaniline (3.13). To an argon-flushed vial charged with tetra-*n*-butylammonium iodide (9.4 mg, 25.4 μmol) were sequentially added THF (1.5 mL), *N*-methylaniline (55 μL, 0.509 mmol), Et₃N (35 μL, 0.254 mmol) and a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 mL). The resulting mixture was stirred at 70 °C for 72 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (62



mg, 91%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.^{58b}

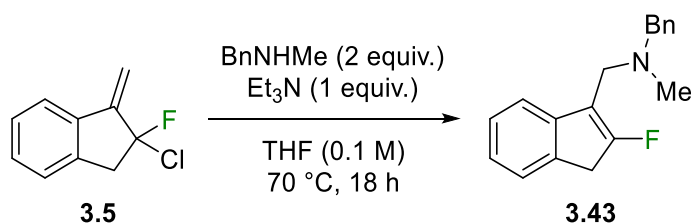


(2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl acetate (3.24). An argon-flushed vial was charged with sodium acetate (42 mg, 0.509 mmol), tetra-*n*-butylammonium iodide (9.4 mg, 25.4 μ mol) and THF (1.5 mL). A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 ml) was next added. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 48 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (48 mg, 86%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2947, 2255, 1735, 1682, 1369, 1222, 1018, 961, 908, 727 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.18 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 5.08 (d, 2H, *J* = 1.7 Hz), 3.00 (td, 2H, *J* = 8.3, 2.4 Hz), 2.61 (m, 2H), 2.07 (s, 3H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -98.9 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 162.4 (d, *J*_{C-F} = 275 Hz), 132.71 (d, *J*_{C-F} = 5.2 Hz), 132.67, 127.7, 127.0, 126.7 (d, *J*_{C-F} = 2.2 Hz), 123.2 (d, *J*_{C-F} = 6.7 Hz), 110.1 (d, *J*_{C-F} = 11.0 Hz), 56.3 (d, *J*_{C-F} = 8.0 Hz), 28.4 (d, *J*_{C-F} = 7.2 Hz), 25.0 (d, *J*_{C-F} = 23.9 Hz), 21.1; HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₃FNao [M+Na]⁺ 243.0792; found 243.0790.

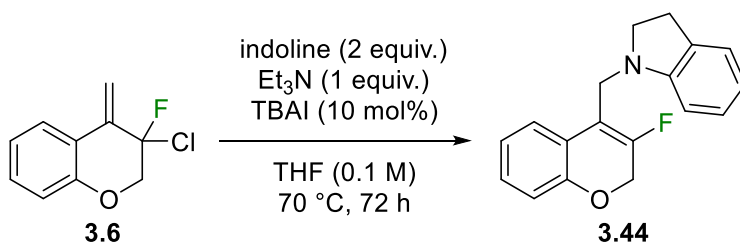


(2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl benzoate (3.42). An argon-flushed vial was charged with sodium benzoate (73 mg, 0.509 mmol), tetra-*n*-butylammonium iodide (9.4 mg, 25.4 μ mol) and THF (1.5 mL). A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.4** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1 ml) was next added. The resulting mixture was stirred at 70 °C for

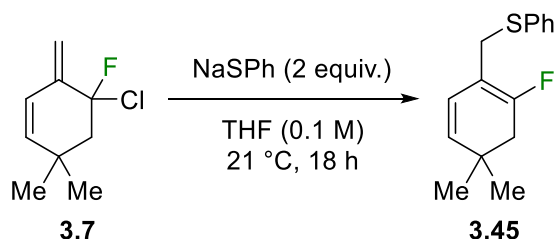
48 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (63 mg, 88%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% Et₂O/hexanes. mp 79-81 °C; IR (ATR, ZnSe) ν = 3057, 2949, 1716, 1680, 1450, 1264, 1097, 1024, 943, 769, 705 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.40 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20 (m, 1H), 7.14-7.13 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.03 (td, 2H, J = 8.2, 2.1 Hz), 2.64 (m, 2H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -98.7 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 162.5 (d, J_{C-F} = 275 Hz), 133.1, 132.9 (d, J_{C-F} = 5.2 Hz), 132.7, 130.2, 129.9, 128.5, 127.7, 127.1, 126.7 (d, J_{C-F} = 2.1 Hz), 123.4 (d, J_{C-F} = 6.6 Hz), 110.3 (d, J_{C-F} = 10.9 Hz), 56.9 (d, J_{C-F} = 8.0 Hz), 28.4 (d, J_{C-F} = 7.2 Hz), 25.1 (d, J_{C-F} = 23.9 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₈H₁₅FNaO₂ [M+H]⁺ 305.0948; found 305.0953.



***N*-Benzyl-1-(2-fluoro-1*H*-inden-3-yl)-*N*-methylmethanamine (3.43).** To an argon-flushed vial was added a solution of 3-chloro-3-(2-fluorophenyl)propene **3.5** (47 mg, 0.257 mmol) in THF (2.6 mL), followed by *N*-benzylmethylamine (66 μ L, 0.515 mmol) and Et₃N (36 μ L, 0.257 mmol). The resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (54 mg, 78%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 5% Et₂O/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.⁵⁶

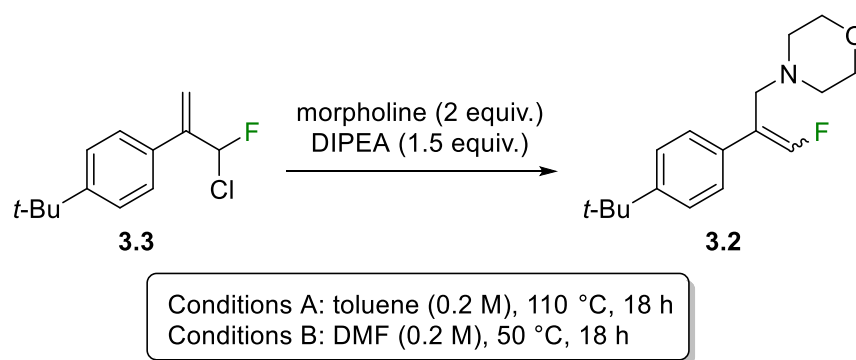


1-((3-Fluoro-2*H*-chromen-4-yl)methyl)indoline (3.44). To an argon-flushed vial charged with tetra-*n*-butylammonium iodide (9.3 mg, 25.2 μ mol) was added THF (1.5 mL) and a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.6** (50 mg, 0.252 mmol) in THF (1 mL). The resulting mixture was stirred at 70 °C for 72 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (43 mg, 61%) was isolated as a light- and air-sensitive colorless oil by flash chromatography using 2% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 3042, 2922, 2845, 1702, 1605, 1485, 1235, 1154, 1041, 743 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dd, 1H, *J* = 7.6, 0.9 Hz), 7.15-7.09 (m, 3H), 6.91 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.85 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.72 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.68 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 4.84 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.28 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), 2.90 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -118.7 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 152.30 (d, *J*_{C-F} = 271 Hz), 152.27, 151.7, 130.7, 128.3 (d, *J*_{C-F} = 2.2 Hz), 127.5, 124.8, 124.5 (d, *J*_{C-F} = 6.4 Hz), 122.3, 121.7 (d, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 118.4, 115.8, 108.8 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz), 107.2, 63.6 (d, *J*_{C-F} = 37.2 Hz), 53.3, 42.1 (d, *J*_{C-F} = 3.3 Hz), 28.5; HRMS-ESI calcd for C₁₈H₁₉KNO [M+K]⁺ 304.1098; found 304.1103.



((2-Fluoro-4,4-dimethylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)methyl)(phenyl)sulfane (3.45). An argon-flushed vial was charged with NaH (60% in mineral oil, 22 mg, 0.538 mmol) and THF (1.6 mL). Thiophenol (55 μ L, 0.538 mmol) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.7** (50 mg, 0.254 mmol) in THF (1.1 mL) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. NaOH (0.1 M) was added and the mixture was extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (41 mg, 61%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν =

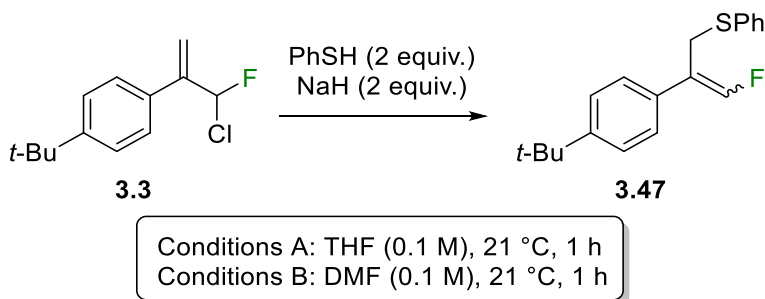
3060, 2957, 2886, 1685, 1582, 1480, 1337, 892, 735, 687 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.26 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.18 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 5.76 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 5.34 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 3.64 (s, 2H), 2.21 (d, 2H, $J = 3.4$ Hz), 0.96 (s, 6H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -108.3 (s, 1F); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 270$ Hz), 135.6, 133.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 130.7, 128.8, 126.6, 122.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 107.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.7$ Hz), 39.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.9$ Hz), 34.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.5$ Hz), 30.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 28.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.5$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{NaS}_2$ $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 519.1962; found 519.1935.



4-(2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-3-fluoroallyl)morpholine (3.2). Conditions A: To an argon-flushed vial was added a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.3** (50 mg, 0.221 mmol) in toluene (1.1 mL), followed by morpholine (38 μL , 0.441 mmol) and DIPEA (58 μL , 0.331 mmol). The resulting mixture was stirred at 110 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (55 mg, 89%, $Z:E = 71:29$) was isolated as a white solid by flash chromatography using 20% Et_2O /hexanes. Conditions B: To an argon-flushed vial was added a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.3** (50 mg, 0.221 mmol) in DMF (1.1 mL), followed by morpholine (38 μL , 0.441 mmol) and DIPEA (58 μL , 0.331 mmol). The resulting mixture was stirred at 50 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (55 mg, 90%, $Z:E = 39:61$) was isolated as a white solid by flash chromatography using 20% Et_2O /hexanes. (*E*)-**3.2**: mp 66-69 °C; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2953, 2842, 1654, 1452, 1267, 1115, 1085, 1070, 1000, 850$ cm^{-1} ; ^1H

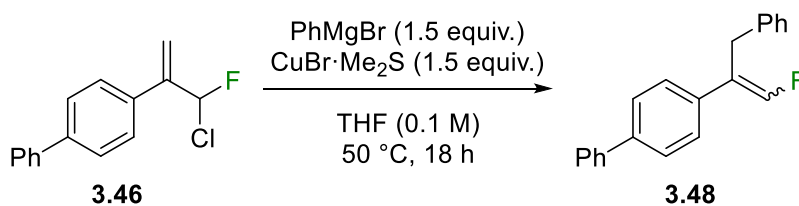
NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.71 (d, 1H, *J* = 83.8 Hz), 3.68 (t, 4H, *J* = 4.4 Hz), 3.13 (d, 2H, *J* = 3.6 Hz), 2.46 (m, 4H), 1.33 (s, 9H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -127.2 (d, 1F, *J* = 83.9 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.6, 147.3 (d, *J*_{C-F} = 268 Hz), 131.6, 128.0 (d, *J*_{C-F} = 5.2 Hz), 125.2, 117.7, 67.1, 59.3 (d, *J*_{C-F} = 8.5 Hz), 53.4, 34.7, 31.4; HRMS-ESI calcd for C₁₇H₂₅FNO [M+H]⁺ 278.1915; found 278.1908. (**Z**)-**3.2**: mp 61-64 °C; IR (ATR, ZnSe) ν = 2952, 2843, 2807, 1650, 1456, 1366, 1265, 1108, 1007, 832 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.95 (d, 1H, *J* = 85.1 Hz), 3.67 (t, 4H, *J* = 4.4 Hz), 3.41 (d, 2H, *J* = 3.3 Hz), 2.49 (m, 4H), 1.32 (s, 9H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -128.6 (d, 1F, *J* = 85.1 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.7, 148.3 (d, *J*_{C-F} = 263 Hz), 133.5 (d, *J*_{C-F} = 8.0 Hz), 126.4 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 125.6, 120.3 (d, *J*_{C-F} = 6.5 Hz), 67.2, 54.1 (d, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 53.4, 34.6, 31.4; HRMS-ESI calcd for C₁₇H₂₅FNO [M+H]⁺ 278.1915; found 278.1913.

Procedure for the obtention of a crystalline sample for structural determination by XRD: A sample of (**E**)-**3.2** was diluted in Et₂O, after which HCl (4 M solution in 1,4-dioxane) was added at room temperature, resulting in the immediate precipitation of the ammonium salt as a white solid. The solvent and the excess reagent were removed *in vacuo*, and the resulting solid was transferred into a screw-cap vial and dissolved in a minimal amount of EtOAc. The vial was put in the dark at room temperature with the cap partially unscrewed to allow the slow evaporation of the solvent. After a month, several colorless crystals of (**E**)-**3.2**·HCl suitable for XRD analysis were obtained.



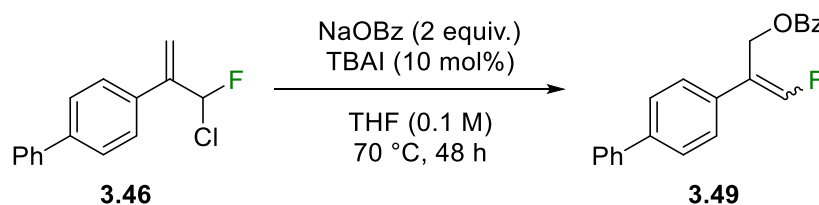
(2-(4-(tert-Butyl)phenyl)-3-fluoroallyl)(phenyl)sulfane (3.47). Conditions A: An argon-flushed vial was charged with NaH (60% in mineral oil, 18 mg, 0.441 mmol) and THF (1.2 mL). Thiophenol (45 μL, 0.441 mmol) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.3** (50

mg, 0.221 mmol) in THF (1 ml) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. NaOH (0.1 M) was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (62 mg, 94%, *Z:E* = 64:36) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 2% Et₂O/hexanes. **Conditions B:** An argon-flushed vial was charged with NaH (60% in mineral oil, 18 mg, 0.441 mmol) and DMF (1.2 mL). Thiophenol (45 μL, 0.441 mmol) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.3** (50 mg, 0.221 mmol) in THF (1 ml) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. NaOH (0.1 M) was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (61 mg, 92%, *Z:E* = 38:62) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 2% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3077, 2961, 2867, 1652, 1479, 1105, 986, 821, 736, 689 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.19 (m, 9H), 6.80 (d, 1H (*Z* isomer), *J* = 84.1 Hz), 6.54 (d, 1H (*E* isomer), *J* = 82.8 Hz), 4.01 (s, 2H (*Z* isomer)), 3.74 (d, 2H (*E* isomer), *J* = 3.4 Hz), 1.33-1.32 (m, 9H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -127.3-127.5 (m, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 151.1 (d, *J*_{C-F} = 0.7 Hz), 151.0 (d, *J*_{C-F} = 0.6 Hz), 147.3 (d, *J*_{C-F} = 265 Hz), 146.4 (d, *J*_{C-F} = 268 Hz), 135.8, 135.5, 131.9 (d, *J*_{C-F} = 7.5 Hz), 131.7, 131.0, 130.7, 129.1, 128.9, 128.1 (d, *J*_{C-F} = 4.7 Hz), 127.2, 126.8, 126.7 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 125.7, 125.5, 120.9 (d, *J*_{C-F} = 7.7 Hz), 118.3 (d, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 36.3 (d, *J*_{C-F} = 8.1 Hz), 34.75, 34.70, 31.4, 31.3 (d, *J*_{C-F} = 4.8 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₉H₂₂FS [M+H]⁺ 301.1421; found 301.1425.



4-(1-Fluoro-3-phenylprop-1-en-2-yl)-1,1'-biphenyl (3.48). An argon-flushed vial was charged with CuBr·Me₂S (62 mg, 0.304 mmol) and THF (1.0 mL), then cooled down to 0 °C. Phenylmagnesium bromide (3 M in Et₂O, 101 μL, 0.304 mmol) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 15 minutes. A solution of 3-chloro-3-

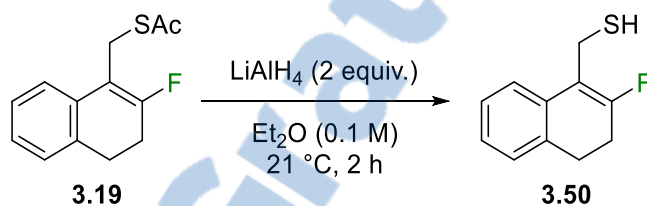
fluoropropene **3.46** (50 mg, 0.203 mmol) in THF (1 ml) was added, after which the mixture was brought to 50 °C and stirred for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (41 mg, 69%, *Z:E* = 50:50) was isolated as a white solid by flash chromatography using hexanes. mp 69-72 °C; IR (ATR, ZnSe) ν = 3030, 2920, 2852, 1643, 1486, 1121, 1087, 999, 830, 689 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.17 (m, 14H), 7.07 (d, 1H (*E* isomer), *J* = 85.0 Hz), 6.71 (d, 1H, (*Z* isomer), *J* = 83.9 Hz), 3.92 (d, 2H (*E* isomer), *J* = 2.3 Hz), 3.66 (d, 2H (*Z* isomer), *J* = 3.5 Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -128.4 (dm, 1F (*Z* isomer), *J* = 84.1 Hz), -129.8 (dm, 1F (*E* isomer), *J* = 84.9 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 147.7 (d, *J*_{C-F} = 46.3 Hz), 145.6 (d, *J*_{C-F} = 50.6 Hz), 140.8, 140.6, 140.5 (d, *J*_{C-F} = 0.9 Hz), 140.3 (d, *J*_{C-F} = 0.9 Hz), 138.9 (d, *J*_{C-F} = 2.4 Hz), 138.8 (d, *J*_{C-F} = 2.8 Hz), 135.3, 135.2, 133.7, 128.92, 128.89, 128.81, 128.77, 128.7, 128.62, 128.60, 128.58, 127.49, 127.46, 127.4, 127.18, 127.16, 127.13, 127.06, 127.0, 126.6, 126.3, 123.3 (d, *J*_{C-F} = 9.2 Hz), 120.9 (d, *J*_{C-F} = 1.3 Hz), 36.6 (d, *J*_{C-F} = 6.5 Hz), 32.8 (d, *J*_{C-F} = 4.8 Hz); HRMS-ESI calcd for C₂₁H₂₈F [M+H]⁺ 289.1387; found 289.1395.



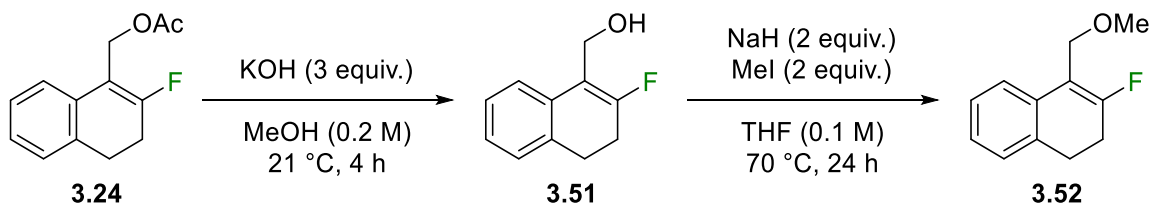
2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-3-fluoroallyl benzoate (3.49). An argon-flushed vial was charged with sodium benzoate (58 mg, 0.405 mmol), tetra-*n*-butylammonium iodide (7.5 mg, 20.3 μ mol) and THF (1.0 mL). A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **3.46** (50 mg, 0.203 mmol) in THF (1 ml) was next added. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 48 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (47 mg, 70%, *Z:E* = 69:31) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 3030, 2922, 1714, 1653, 1487, 1450, 1263, 1094, 958, 833, 763, 708 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.97 (m, 2H), 7.67-7.51 (m, 6H), 7.47-7.33 (m, 6H), 7.07 (d, 1H (*E* isomer), *J* = 81.3

Hz), 7.06 (d, 1H (*Z* isomer), $J = 82.7$ Hz), 5.35 (d, 2H (*Z* isomer), $J = 2.8$ Hz), 5.11 (d, 2H (*E* isomer), $J = 3.9$ Hz); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -122.0 (dt, 1F (*E* isomer), $J = 81.4$, 3.7 Hz), -124.6 (d, 1F (*Z* isomer), $J = 82.7$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.54, 166.50, 149.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 273$ Hz), 149.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 269$ Hz), 141.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 0.8$ Hz), 140.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 0.9$ Hz), 140.6, 140.5, 133.3, 133.2, 133.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.2$ Hz), 131.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.4$ Hz), 130.03, 130.00, 129.81, 129.80, 128.98, 128.96, 128.6, 128.53, 128.51, 127.65, 127.59, 127.3, 127.2, 127.13, 127.11, 120.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.6$ Hz), 117.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 63.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.3$ Hz), 58.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.8$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.1285; found 333.1297.

3.4.8 Transformations subséquentes des monofluoroalcènes



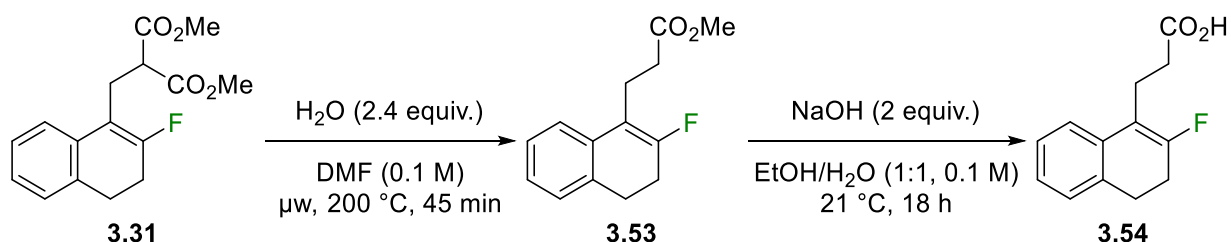
(2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methanethiol (3.50). A solution of monofluoroalkene **3.19** (50 mg, 0.212 mmol) in Et_2O (1.1 mL) was added dropwise at room temperature to a suspension of LiAlH_4 (16 mg, 0.425 mmol) in Et_2O (1 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Saturated NH_4Cl was added slowly, followed by HCl (3 M) to dissolve the solids. The aqueous mixture was extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, washed with saturated Na_2CO_3 (1x), water (1x), brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (39 mg, 94%) was directly obtained as a pale yellow oil. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3018$, 2942, 2834, 1675, 1487, 1436, 1334, 1149, 1002, 754 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 3.65 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.97 (td, 2H, $J = 7.7$, 2.5 Hz), 2.57 (m, 2H), 1.78 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -101.4 (s, 1F); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 270$ Hz), 133.2, 132.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.6$ Hz), 127.8, 127.0, 126.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz), 122.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.8$ Hz), 114.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.5$ Hz), 28.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.3$ Hz), 24.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.0$ Hz), 17.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.0$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ - [\text{H}_2\text{S}]$ 161.0761; found 161.0759.



(2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methanol (3.51). KOH (33 mg, 0.584 mmol) was added to a solution of monofluoroalkene **3.24** (46 mg, 0.195 mmol) in MeOH (1 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Water was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, washed with water (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (36 mg, 93%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using CH₂Cl₂. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3324, 2942, 2890, 1679, 1488, 1365, 1226, 1151, 997, 759 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.23 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.98 (td, 2H, $J = 8.2, 2.4 \text{ Hz}$), 2.58 (m, 2H), 1.50 (bs, 1H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -102.5 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 271 \text{ Hz}$), 133.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.8 \text{ Hz}$), 132.9, 127.7, 127.0, 126.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.0 \text{ Hz}$), 123.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.6 \text{ Hz}$), 114.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.6 \text{ Hz}$), 54.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.4 \text{ Hz}$), 28.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.2 \text{ Hz}$), 24.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.4 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for C₁₁H₁₀F [M+H]⁺-[H₂O] 161.0761; found 161.0775.

3-Fluoro-4-(methoxymethyl)-1,2-dihydronaphthalene (3.52). An argon-flushed vial was charged with NaH (60% in mineral oil, 16 mg, 0.416 mmol) and THF (2 mL). A solution of monofluoroalkene **3.51** (37 mg, 0.208 mmol) in THF (2 mL) was added slowly, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. MeI (26 μ L, 0.416 mmol) was added, after which the solution was stirred at 70 °C for 24 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (36 mg, 91%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2926, 2891, 1680, 1488, 1370, 1151, 1092, 1016, 907, 758, 723 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.21 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 3.38 (s, 3H), 2.99 (td, 2H, $J = 8.2, 2.3 \text{ Hz}$), 2.60 (m, 2H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -101.6 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 271 \text{ Hz}$), 133.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.8 \text{ Hz}$), 132.7, 127.4, 127.0, 126.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.0 \text{ Hz}$), 123.9 (d, $J_{\text{C-F}} =$

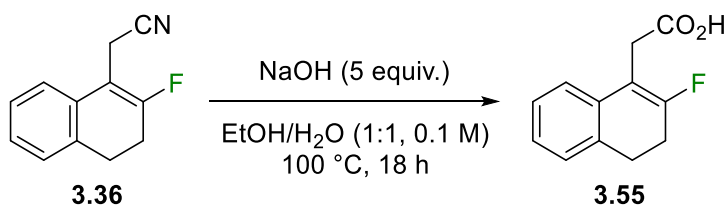
6.6 Hz), 111.3 (d, $J_{C-F} = 11.4$ Hz), 63.8 (d, $J_{C-F} = 6.2$ Hz), 57.7, 28.6 (d, $J_{C-F} = 7.2$ Hz), 25.0 (d, $J_{C-F} = 24.6$ Hz); HRMS-ESI calcd for $[M+H]^+ - [MeOH]$ 161.0761; found 161.0765.



Methyl 3-(2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)propanoate (3.53). H₂O (8.7 mg, 0.484 mmol) was weighted in a microwave vial, and a solution of monofluoroalkene **3.31** (59 mg, 0.202 mmol) in DMF (2 mL) was next added. The mixture was stirred at 200 °C for 45 minutes under microwave irradiation, and then brought back to room temperature. Et₂O and water were added, and the layers were separated. The ethereal layer was washed with water (1x), brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (40 mg, 84%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 15% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2950, 2848, 1734, 1681, 1436, 1366, 1149, 1036, 908, 729$ cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.18 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.94 (td, 2H, $J = 8.2, 2.5$ Hz), 2.85 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 2.55-2.49 (m, 4H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -102.8 (s, 1F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 159.4 (d, $J_{C-F} = 267$ Hz), 133.7 (d, $J_{C-F} = 6.9$ Hz), 133.3, 127.7, 126.9, 126.2 (d, $J_{C-F} = 2.0$ Hz), 122.6 (d, $J_{C-F} = 6.7$ Hz), 112.9 (d, $J_{C-F} = 13.7$ Hz), 51.8, 33.1 (d, $J_{C-F} = 2.1$ Hz), 28.9 (d, $J_{C-F} = 7.3$ Hz), 24.9 (d, $J_{C-F} = 24.8$ Hz), 19.2 (d, $J_{C-F} = 5.3$ Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₄H₁₆FO₂ $[M+H]^+$ 235.1129; found 235.1129.

3-(2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)propanoic acid (3.54). To a solution of monofluoroalkene **3.53** (39 mg, 0.167 mmol) in EtOH (0.7 mL) was added aqueous NaOH (0.5 M, 0.7 mL, 0.333 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. HCl (3 M) was added, and the aqueous mixture was extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (33 mg, 89%) was isolated as an amber oil by flash chromatography using 2% MeOH/CH₂Cl₂. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2939, 2836, 1702, 1680, 1410, 1296, 1225, 1148, 924, 729$ cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.39 (bs,

1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 2H), 2.95 (td, 2H, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 2.87 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 2.58-2.52 (m, 2H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -102.6 (s, 1F); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 179.2, 159.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 267$ Hz), 133.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.5$ Hz), 133.3, 127.8, 127.0, 126.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz), 122.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.7$ Hz), 112.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 13.6$ Hz), 32.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz), 28.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.3$ Hz), 24.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.7$ Hz), 18.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.4$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FNaO}_2$ 243.0792; found 243.0793.



2-(2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)acetic acid (3.55). To a vial charged with aqueous NaOH (1 M, 1.15 mL, 1.15 mmol) was added a solution of monofluoroalkene **3.36** (43 mg, 0.230 mmol) in EtOH (1.15 mL). The resulting mixture was stirred at 100 °C for 18 hours. The mixture was cooled down and diluted with NaOH (0.1 M). The aqueous mixture was washed with CH_2Cl_2 (2x). HCl (3 M) was added until pH = 1. The aqueous mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (35 mg, 74%) was isolated as a gray-green solid by flash chromatography using 3% MeOH/ CH_2Cl_2 . mp 94-97 °C; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3019, 2922, 2613, 1705, 1686, 1414, 1234, 1000, 922, 767$ cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (bs, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.95 (td, 2H, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 2.57 (m, 2H); ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -101.5 (s, 1F); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 171.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz), 159.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 267$ Hz), 133.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.2$ Hz), 132.5, 127.4, 126.6, 126.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz), 122.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.6$ Hz), 108.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 13.6$ Hz), 29.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.2$ Hz), 27.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.6$ Hz), 24.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.0$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.0816; found 207.0832.

Chapitre 4 :

Synthèse et réactivité de monofluoroalcènes borylés

4.1 Introduction

Au printemps 2016, j'ai eu la chance d'effectuer un stage de trois mois à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes sous la tutelle du Pr Bertrand Carboni et du Dr François Carreaux. Le but était d'établir les bases pour un projet collaboratif entre leur groupe de recherche et le nôtre à l'Université Laval. Nous souhaitions combiner nos deux expertises, soit respectivement la chimie du bore et la chimie du fluor, au sein d'un même projet. L'idée ici n'a jamais été de pousser la chimie à son maximum, mais bien d'accumuler une quantité suffisante de résultats préliminaires pour soulever la curiosité.

Il s'avère que le groupe français s'était déjà intéressé par le passé à de la chimie faisant intervenir des molécules à la fois fluorées et borylées dans une réaction tandem (**Schéma 4.1**).¹⁷⁶ Ils ont montré que la fluorodésilylation des 3-borylallylsilanes avec le Selectfluor se produit avec migration de la double liaison, résultant en la formation d'allylboronates α -fluorés. Comme un aldéhyde est déjà présent dans le mélange réactionnel, ces allylboronates sont immédiatement engagés dans une réaction d'allylboration, de sorte que

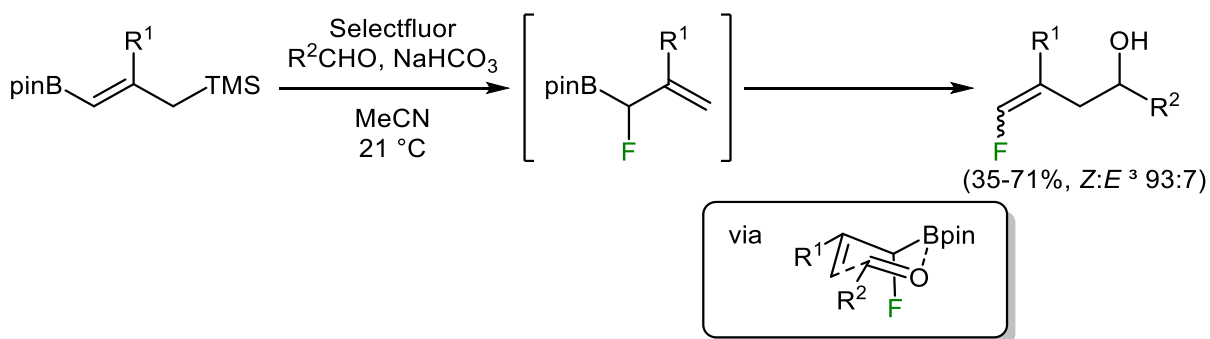


Schéma 4.1. Réaction tandem des 3-borylallylsilanes pour la préparation d'alcools homoallyliques fluorés.

¹⁷⁶ Macé, A.; Tripoteau, F.; Zhao, Q.; Gayon, E.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M.; Carboni, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 906.

ce sont des alcools homoallyliques fluorés qui sont isolés en fin de réaction. La forte sélectivité pour les alcènes *Z* proviendrait de l'état de transition cyclique de type Zimmermann-Traxler de l'allylboration dans lequel le fluor adopterait préférentiellement une orientation pseudoaxiale.¹⁷⁷

Alors que la méthode précédente impliquait la préparation d'allylboronates α -fluorés, nous avons envisagé la possibilité d'exploiter la substitution allylique des 3-fluoro-3-halogénopropènes pour la préparation des analogues γ -fluorés, cette fois-ci via l'introduction d'un nucléophile borylé (**Schéma 4.2**). Avec un bon ensemble de conditions, il nous apparaissait probable qu'une telle transformation soit possible.

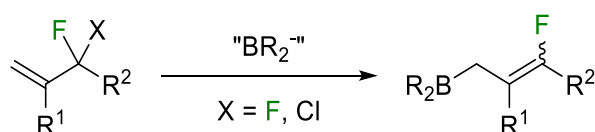


Schéma 4.2. Stratégie envisagée pour la préparation d'allylboronates γ -fluorés.

Un regard à la littérature nous a permis d'apprendre que la borylation allylique est déjà connue pour une variété de substrats, principalement les chlorures, les bromures, les alcools, les acétates et les carboxylates.¹⁷⁸ L'idée ici n'est pas de donner une revue intégrale du sujet, mais bien d'établir des lignes directrices quant aux approches que nous pourrions emprunter pour parvenir à notre objectif.

D'abord, statuons que les nucléophiles anioniques centrés sur le bore sont des espèces connues, mais difficiles à manipuler et tout aussi complexes à préparer. C'est la raison pour laquelle, en général, on recourt plutôt à l'utilisation d'un diborane(4) pour les substitutions nucléophiles, le plus classique étant le bis(pinacolato)diborane(4), B₂pin₂.¹⁷⁹ La stratégie est simple : la formation d'un adduit de Lewis entre une base et l'un des atomes de bore

¹⁷⁷ (a) Hoffmann, R. W. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 123; (b) Hoffmann, R. W.; Wolff, J. J. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 563.

¹⁷⁸ Neeve, E. C.; Geier, S. J.; Mkhaliid, I. A. I.; Westcott, S. A.; Marder, T. B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9091.

¹⁷⁹ (a) Dewhurst, R. D.; Neeve, E. C.; Braunschweig, H.; Marder, T. B. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9594; (b) Pietsch, S.; Neeve, E. C.; Apperley, D. C.; Bertermann, R.; Mo, F.; Qiu, D.; Cheung, M. S.; Dang, L.; Wang, J.; Radius, U.; Lin, Z.; Kleeberg, C.; Marder, T. B. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7082.

force un changement d'hybridation et polarise le lien B-B au point de conférer un caractère nucléophile à l'autre atome de bore, toujours hybridé sp^2 (**Schéma 4.3**). Ce borylborate est un équivalent synthétique d'un anion boryle et peut être directement engagé dans une réaction de substitution nucléophile, mais peut également être impliqué dans des réactions de transmétallation.

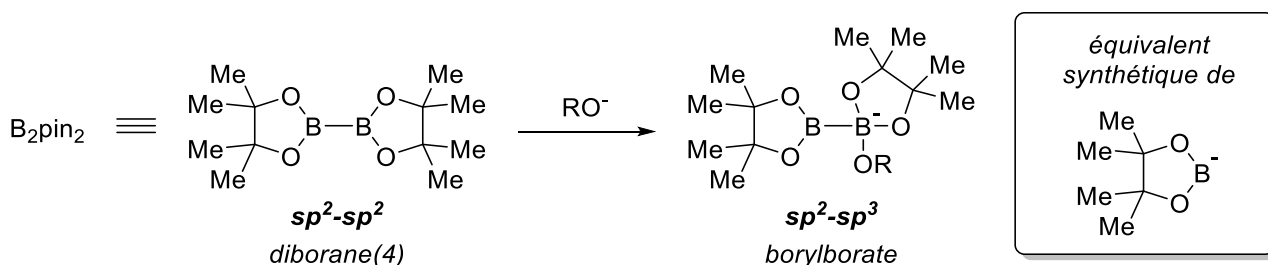


Schéma 4.3. Umpolung du B_2pin_2 pour lui donner un caractère nucléophile.

Dans des travaux de 2016, Szabó et Fernández (**Schéma 4.4a**)¹⁸⁰ ainsi que Hirano et Uchiyama (**Schéma 4.4b**)¹⁸¹ ont montré la possibilité de préparer des allylborationates à partir d'alcools allyliques tertiaires avec le B_2pin_2 adjoint de méthanol et d'une base comme seuls additifs. Ces travaux font cependant figure d'exception, car toutes les autres méthodes reposent sur l'utilisation de catalyseurs métalliques.

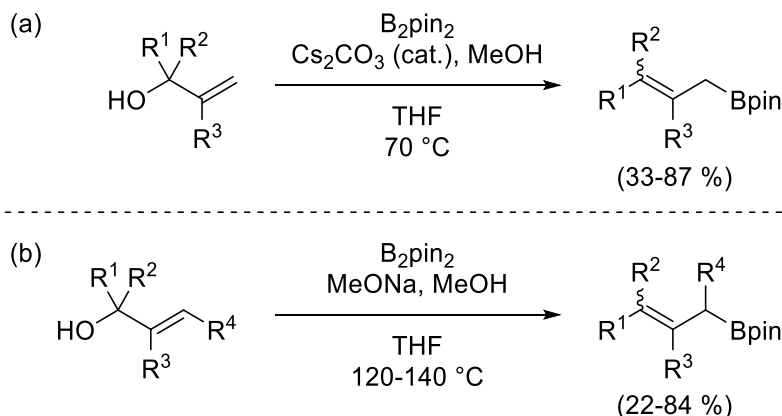


Schéma 4.4. Borylation sans métal d'alcools allyliques tertiaires avec le B_2pin_2 .

¹⁸⁰ Miralles, N.; Alam, R.; Szabó, K. J.; Fernández, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4303.

¹⁸¹ Harada, K.; Nogami, M.; Hirano, K.; Kurauchi, D.; Kato, H.; Miyamoto, K.; Saito, T.; Uchiyama, M. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 565.

La substitution des halogénures allyliques profite notamment de la catalyse au palladium, rappelant ainsi les conditions typiques de la borylation de Miyaura pour la préparation d'arylboronates à partir d'halogénure aromatiques.¹⁸² Les travaux de Morcken de 2012 sur la substitution des chlorures allyliques en présence de PdCl₂ ou de Pd₂(dba)₃ en sont un exemple (Schéma 4.5).¹⁸³ Ici, aucune base n'est ajoutée et une charge catalytique de 0,5 % mol suffit. La même année, Fu a rapporté deux exemples dans lesquels la catalyse au nickel a permis la borylation d'un chlorure allylique à l'aide du B₂pin₂ (Schéma 4.6).¹⁸⁴

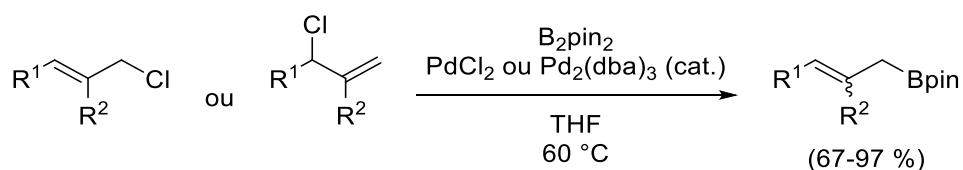


Schéma 4.5. Borylation de chlorures allyliques catalysée au palladium.

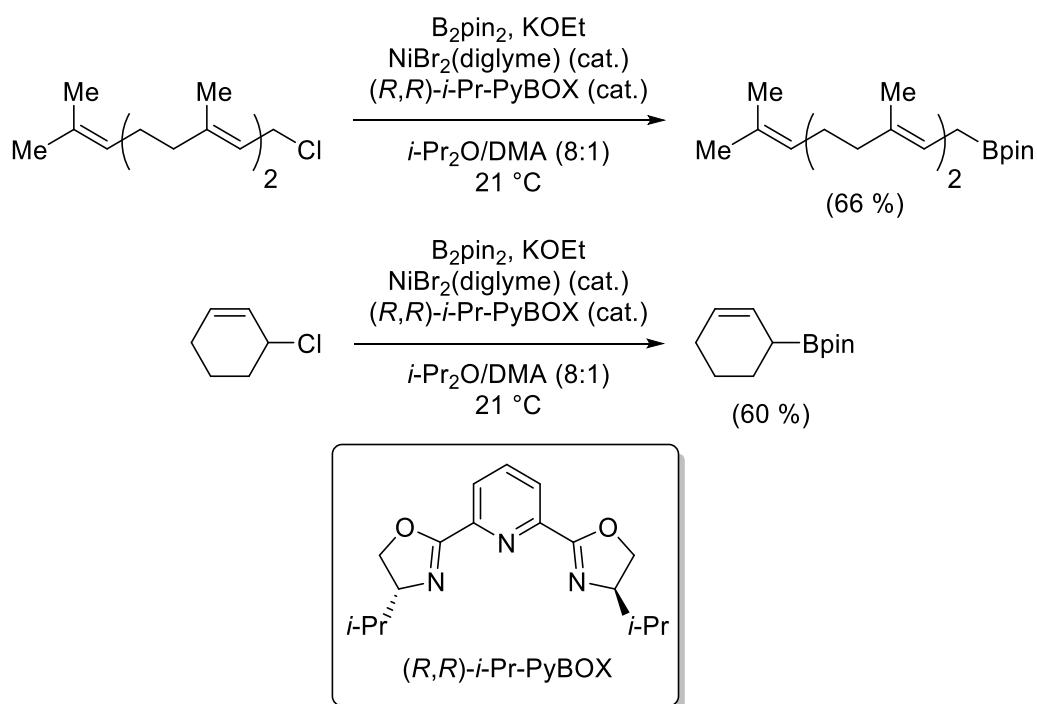


Schéma 4.6. Borylation de chlorures allyliques catalysée au nickel.

¹⁸² (a) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392; (b) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 271.

¹⁸³ Zhang, P.; Roundtree, I. A.; Morcken, J. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1416.

¹⁸⁴ Dudnik, A. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693.

La catalyse au fer a également été explorée pour la préparation d'allylboranes à partir d'halogénures allyliques. Quoique possible avec les chlorures et les iodures, ce sont les bromures qui donnent les meilleurs résultats. Alors que Cook a eu recours à un catalyseur de Fe(III) (**Schéma 4.7a**),¹⁸⁵ c'est un simple sel de Fe(II) qui a été préconisé par Bedford (**Schéma 4.7b**).¹⁸⁶ Ces deux méthodes reposent sur l'utilisation de bases organométalliques. Enfin, historiquement, c'est la catalyse au cuivre qui a permis les premières réactions de borylation nucléophile avec le B₂pin₂.¹⁸⁷ Alors que l'emploi d'halogénures allyliques n'est que peu rapporté, la transformation est bien connue pour les carbonates allyliques. Le système mis au point en 2005 par Ito et Sawamura en est un exemple (**Schéma 4.8**).¹⁸⁸

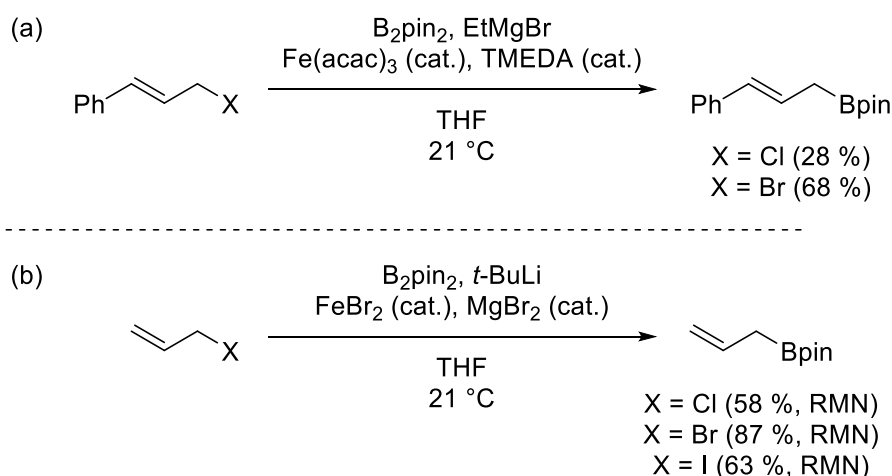


Schéma 4.7. Borylation d'halogénures allyliques catalysée au fer.

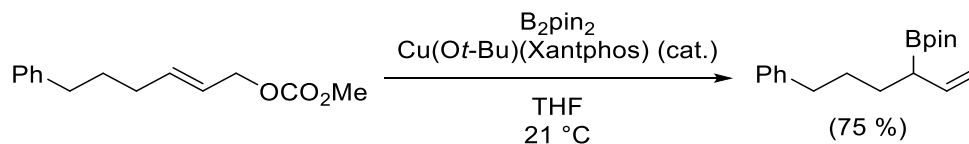


Schéma 4.8. Borylation d'un carbonate allylique catalysée au cuivre.

¹⁸⁵ Atack, T. C.; Lecker, R. M.; Cook, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9521.

¹⁸⁶ Bedford, R. B.; Brenner, P. B.; Carter, E.; Gallagher, T.; Murphy, D. M.; Pye, D. R. *Organometallics* **2014**, *33*, 5940.

¹⁸⁷ (a) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2000**, 982; (b) Ito, H.; Yamanaka, H.; Tateiwa, J.-I.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6821; (c) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *625*, 47.

¹⁸⁸ Ito, H.; Kawakami, C.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16034.

Une autre méthode pour l'introduction d'un fragment borylé par substitution nucléophile est la borylméthylation à l'aide de *gem*-diboronates. En présence d'une base, ils agissent en effet comme des équivalents de carbanions α -borylés. Pour les électrophiles allyliques, la transformation mène à la formation de boronates homoallyliques.¹⁸⁹ Dans des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura catalysées au palladium, on assiste donc à la formation d'un lien entre deux carbones d'hybridation sp^3 (**Schéma 4.9a**).^{189a} Deux autres systèmes sont connus pour les halogénures allyliques, soit celui de Cho qui repose sur l'emploi d'un catalyseur de cuivre (**Schéma 4.9b**)^{189c} et celui sans métal de Morken où la substitution nucléophile est permise par la seule action d'une base (**Schéma 4.9c**).^{189b}

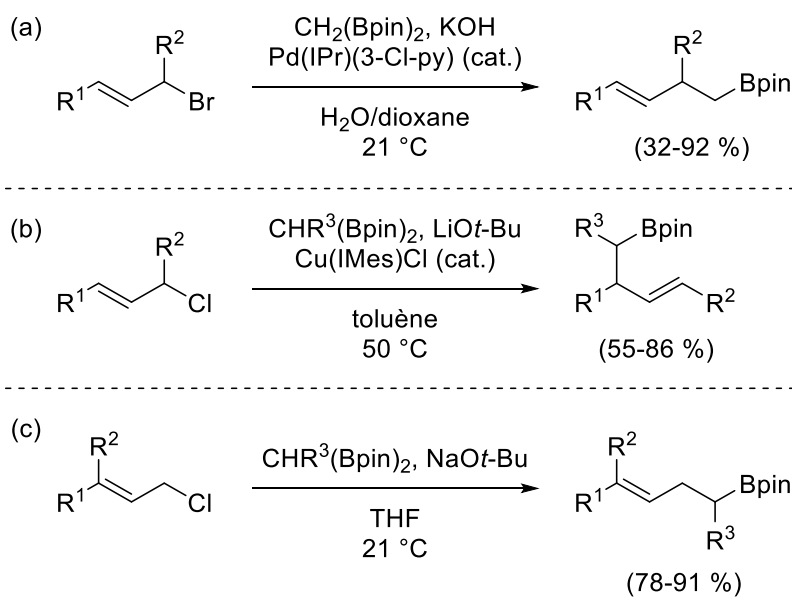


Schéma 4.9. Borylméthylation d'halogénures allyliques.

Par extension de ces travaux, nous voyions la possibilité de préparer des boronates homoallyliques fluorés par substitution allylique des 3-fluoro-3-halogénopropènes (**Schéma 4.10**).

¹⁸⁹ (a) Endo, K.; Ohkubo, T.; Ishioka, T.; Shibata, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4826; (b) Hong, K.; Liu, X.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10581; (c) Kim, J.; Park, S.; Park, J.; Cho, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1498; (d) Zhang, Z.-Q.; Zhang, B.; Lu, X.; Liu, J.-H.; Lu, X.-Y.; Xiao, B.; Fu, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 952; (e) Shi, Y.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3455; (f) Zhan, M.; Li, R.-Z.; Mou, Z.-D.; Cao, C.-G.; Liu, J.; Chen, Y.-W.; Niu, D. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3381.

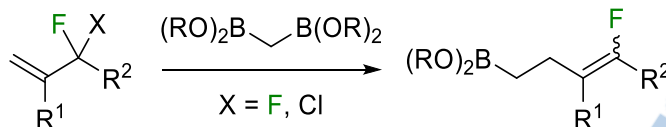


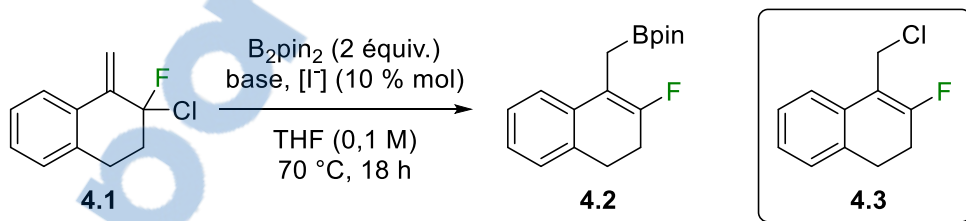
Schéma 4.10. Stratégie pour la préparation de boronates homoallyliques fluorés.

4.2 Résultats et discussion

4.2.1 Préparation de β -borylmonofluoroalcènes

Comme nous avons connu d'excellents résultats pour la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes, nous avons opté pour ces substrats pour entamer notre étude sur la borylation allylique. Nos premiers essais se sont faits en absence d'un catalyseur métallique (**Tableau 4.1**). Malheureusement, aucune conversion n'a été notée lorsque nous n'avons eu recours qu'à une base (**entrées 1 et 2**). Cependant, nous avons appris auparavant que la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes pouvait être accélérée par les iodures. Ceci est notamment vrai pour l'acétate de sodium, pour lequel aucun produit de substitution n'était observé en absence d'iodures ! Ici, cela n'a toutefois pas eu l'effet escompté. En présence de TBAI, nous n'avons observé que l'isomérisation d'environ la moitié du 3-chloro-3-fluoropropène **4.1** au β -chloromonofluoroalcène **4.3** (**entrée 3**).

Tableau 4.1. Essais pour la borylation sans métal du 3-chloro-3-fluoropropène **4.1**.



Entrée	Base ^a (équiv.)	[I]	Prop.-F. 4.1 ^b (%)	Prop.-F 4.2 ^b (%)
1	MeONa (0,1)	-	100	0
2	MeOH (5) + Cs ₂ CO ₃ (0,1)	-	100	0
3	MeONa (0,1)	TBAI	49	0 ^c

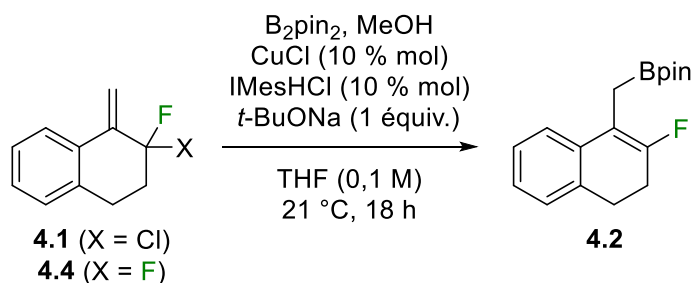
^a La quantité de base (équiv.) est indiquée entre parenthèses.

^b Proportion estimée par RMN ¹⁹F.

^c **4.3** est observé dans une proportion de 51 %.

À partir de ce point, nous avons décidé d'étudier en parallèle la substitution allylique des 3,3-difluoropropènes et des 3-chloro-3-fluoropropènes. Nous avons d'abord eu recours à des conditions employant un sel de cuivre(I) en quantité stœchiométrique (**Tableau 4.2**). Dans nos conditions initiales avec le 3-chloro-3-fluoropropène **4.1**, le β -borylmonofluoroalcène **4.2** a été noté comme unique nouveau produit fluoré, comptant pour 92 % des espèces observées par RMN ^{19}F (**entrée 1**). Dans les mêmes conditions, le 3,3-difluoropropènes **4.4** mène à une proportion de **4.2** de 31 %, le tout avec une conversion nettement plus faible (**entrée 2**). Nous souhaitons affiner davantage ce système et nous avons remarqué que l'ajout de méthanol (**entrées 3 et 4**) et un excès plus marqué de B_2pin_2 (**entrée 5**) mènent tous deux à une augmentation de la conversion et de la proportion de **4.2**. Il est important de noter ici toutefois que la proportion de **4.2** parmi les différentes espèces fluorées ne reflète pas du tout le rendement isolé ! En effet, après l'avoir essayé à deux reprises, nous ne sommes parvenus qu'à un rendement de 33 % pour la réaction effectuée sur le 3-chloro-3-fluoropropène **4.1** (**entrée 1**). Ceci implique que la transformation mène probablement à des produits non fluorés, que nous ne détectons donc

Tableau 4.2. Borylation de 3-fluoro-3-halogénopropènes catalysée au cuivre.



Entrée	X	B_2pin_2 (\u00e9quiv.)	MeOH (\u00e9quiv.)	Prop.-F 4.1 ou 4.4 ^a (%)	Prop.-F 4.2 ^a (%)	Rend. ^b (%)
1	Cl	1,1	-	8	92	33
2	F	1,1	-	50	31	-
3	F	1,1	1	23	58	-
4	F	1,1	2	9	71	-
5	F	2	1	0	100	-

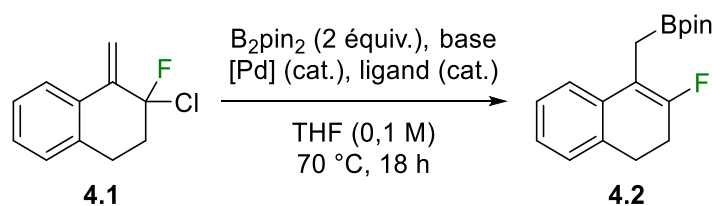
^a Proportion estim\u00e9e par RMN ^{19}F .

^b Rendement isol\u00e9 apr\u00e8s purification par chromatographie sur gel de silice.

pas par RMN ^{19}F . Les travaux de 2017 de Niwa, Ogoshi et Hosoya sur la defluoroborylation de fluoroalcènes, laquelle requiert des conditions réactionnelles fort similaires,¹⁹⁰ laissent croire que **4.2** n'est peut-être pas stable dans les conditions réactionnelles.

Notre dernier volet exploratoire est celui de la catalyse au palladium. Alors que la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes n'exige pas la présence d'un catalyseur, rien ne dit qu'elle ne peut pas en bénéficier ! Après plusieurs essais avec les 3-chloro-3-fluoropropènes (**Tableau 4.3**), nous avons finalement identifié le simple PdCl_2

Tableau 4.3. Borylation de 3-chloro-3-fluoropropènes catalysée au palladium.



Entrée	$[\text{Pd}]^a$ (% mol)	Ligand ^b (% mol)	Base ^c (équiv.)	Prop.-F. 4.1 ^d (%)	Prop.-F 4.2 ^d (%)	Rend. ^e (%)
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5)	-	-	86	14	-
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5)	PPh_3 (20)	-	59	0	-
3	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5)	-	-	98	2	-
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5)	-	-	32	39	-
5	PdCl_2 (5)	-	-	18	60	-
6	PdCl_2 (5)	-	AcOK (1)	14 (0) ^f	86 (100) ^f	66 (89) ^f

^a La quantité de catalyseur de palladium (% mol) est indiquée entre parenthèses.

^b La quantité de ligand (% mol) est indiquée entre parenthèses.

^c La quantité de base (équiv.) est indiquée entre parenthèses.

^d Proportion estimée par RMN ^{19}F .

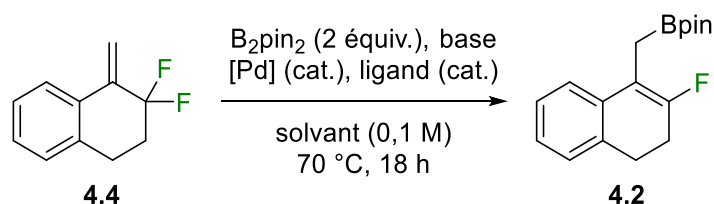
^e Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

¹⁹⁰ Sakaguchi, H.; Uetake, Y.; Ohashi, M.; Niwa, T.; Ogoshi, S.; Hosoya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12855.

^f Réaction effectuée sur 300 mg de **4.1**.

comme étant le catalyseur le plus prometteur (**entrées 1 à 5**). Lorsque nous avons ajouté de l'acétate de potassium dans le milieu réactionnel pour agir à titre de base, nous avons obtenu un rendement de 63 % (**entrée 6**). En répétant la même transformation sur une échelle dix fois plus grande, il y a eu conversion complète du produit de départ et **4.2** a été isolé dans un très bon rendement de 89 %. Enfin, par la suite, nous avons étudié la borylation allylique des 3,3-difluoropropènes catalysée au palladium (**Tableau 4.4**). Cependant, en variant la source de palladium, les ligands, la base et le solvant, nous ne sommes jamais parvenus à des conditions aussi efficaces.

Tableau 4.4. Borylation de 3,3-difluoropropènes catalysée au palladium.



Entrée	[Pd] ^a (% mol)	Ligand ^b (% mol)	Base ^c (équiv.)	Solvant	Prop.-F. 4.4 ^d (%)	Prop.-F 4.2 ^d (%)
1	PdCl ₂ (5)	-	AcOK (1)	THF	100	0
2	Pd(dppf)Cl ₂ (5)	-	AcOK (1)	THF	90	2
3	Pd(dppf)Cl ₂ (5)	-	AcOK (1)	CH ₃ CN	11	29
4	Pd(dppf)Cl ₂ (5)	-	Cs ₂ CO ₃ (1)	CH ₃ CN	0	51
5	Pd(dppf)Cl ₂ (5)	-	Cs ₂ CO ₃ (0,1)	CH ₃ CN	63	13
6	Pd(dppf)Cl ₂ (5)	-	-	THF	100	0
7	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	PPh ₃ (10)	AcOK (1)	THF	100	0
8	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	PPh ₃ (10)	AcOK (1)	MeCN	100	0
9	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	dppe (5)	AcOK (1)	THF	90	2
10	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	dppe (5)	AcOK (1)	MeCN	100	0
11	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	dppe (5)	Cs ₂ CO ₃ (1)	THF	34	47

^a La quantité de catalyseur de palladium (% mol) est indiquée entre parenthèses.

^b La quantité de ligand (% mol) est indiquée entre parenthèses.

^c La quantité de base (équiv.) est indiquée entre parenthèses.

^d Proportion estimée par RMN ¹⁹F.

Quoique nous n'ayons pas fait d'étude détaillée du mécanisme de cette transformation catalysée au palladium, ce que nous connaissons de la substitution allylique des 3-fluoro-3-halogénopropènes nous donne de solides bases pour émettre une hypothèse (**Schéma 4.11**). Nous proposons que l'addition oxydante du métal mènerait d'abord à un complexe π -allyle.⁵⁶ Ensuite, une transmétallation avec le B₂pin₂ activé par la base suivie d'une élimination réductrice mènerait au β -borylmonofluoroalcène.¹⁹¹

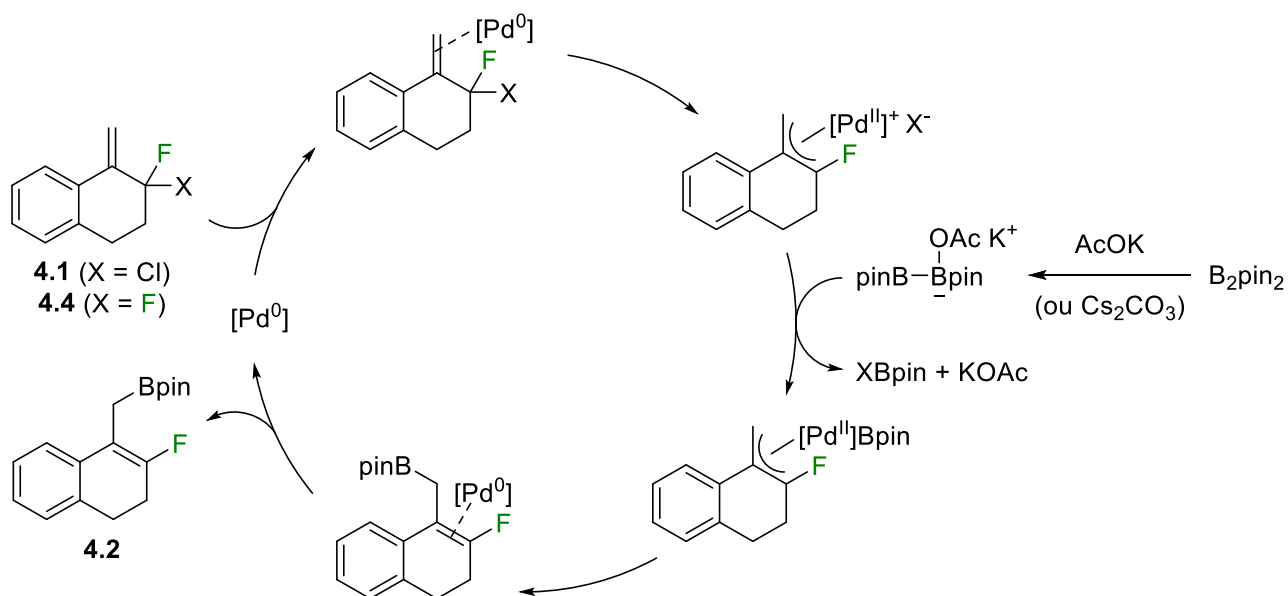


Schéma 4.11. Mécanisme proposé pour la borylation allylique des 3-fluoro-3-halogénopropènes catalysée au palladium.

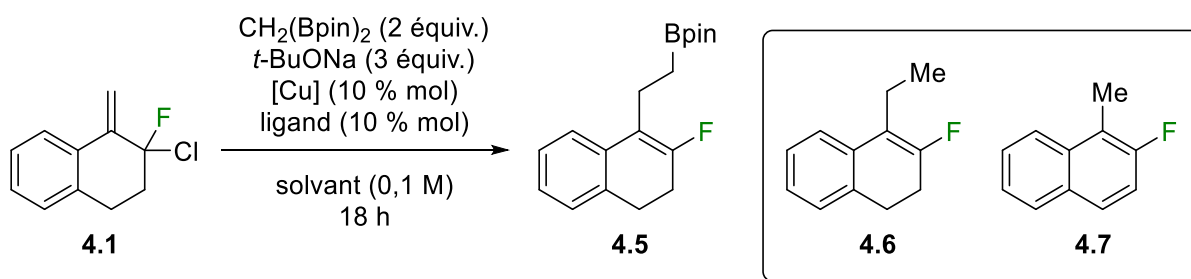
4.2.2 Préparation de γ -borylmonofluoroalcènes

Pour notre étude sur la préparation de γ -borylmonofluoroalcènes, nous avons encore privilégié les 3-chloro-3-fluoropropènes comme substrats de départ pour la simple raison que nous nous attendions à ce que la substitution nucléophile soit davantage favorisée. De même, nous avons encore une fois exploré des conditions sans métal ou catalysées par le palladium ou le cuivre. Dans la majorité des cas, nous ne nous sommes contentés que d'une analyse qualitative de la réaction par RMN ¹⁹F et nos seuls résultats véritablement

¹⁹¹ Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Kennedy, S. M.; Dreher, S. D.; Tudge, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11667.

concluants ont été obtenus en présence d'un catalyseur de cuivre(I) (**Tableau 4.5**). Les réactions ne sont toutefois pas propres et plusieurs produits secondaires sont formés en plus du γ -borylmonofluoroalcène **4.5**. Deux de ces produits secondaires ont pu être identifiés, soit le produit de protodéboronation **4.6** et le produit d'élimination **4.7**.⁵⁶ Nos premiers essais se sont faits avec le CuCl combiné avec un NHC et c'est dans le DMF que le résultat le plus prometteur a été obtenu (**entrées 1 à 3**). Alors que la protodéboronation est la réaction secondaire majoritaire dans le THF et le toluène, c'est l'élimination qui est plus problématique dans le DMF. En fait, dans tous ces cas, la formation dudit produit secondaire surpassait celle du produit attendu ! Nous avons éventuellement observé que le CuI, utilisé sans ligand, améliore légèrement le profil de la réaction (**entrée 4**). Abaisser la température aura eu pour effet de favoriser la réaction et de réduire la proportion de produits secondaires, mais la conversion n'est pas complète après 18 heures (**entrée 5**). Malgré tout, ces conditions ont permis d'isoler **4.5** dans un rendement de 45 %. Enfin, lorsque nous avons repris ces conditions dans le THF, la conversion a chuté drastiquement, mais seul **4.5** s'est formé comme nouveau produit fluoré (**entrée 6**). Tous ces résultats nous

Tableau 4.5. Borylméthylation de 3-chloro-3-fluoropropènes catalysée au cuivre.



Entrée	[Cu]	Ligand	Solvant	Temp. (°C)	Prop.-F. 4.1 ^a (%)	Prop.-F 4.5/4.6/4.7 ^a (%)	Rend. ^b (%)
1	CuCl	IMesHCl	THF	70	0	20/54/15	-
2	CuCl	IMesHCl	toluène	80	47	2/30/5	-
3	CuCl	IMesHCl	DMF	70	0	35/6/44	-
4	CuI	-	DMF	70	0	41/11/33	-
5	CuI	-	DMF	21	14	69/2/10	45
6	CuI	-	THF	21	93	7/0/0	-

^a Proportion estimée par RMN ¹⁹F.

^b Rendement isolé de **4.5** après purification par chromatographie sur gel de silice.

pointent quelques directions potentielles pour poursuivre l'optimisation. Notamment, comme l'élimination est une réaction secondaire problématique dans le DMF, il serait intéressant d'essayer d'autres bases, mais surtout d'en diminuer la quantité. Pour ce qui est du THF, comme la réaction y semble propre, il pourrait être judicieux de réessayer la transformation, mais à plus haute température.

4.2.3 Transformations des β -borylmonofluoroalcènes

Maintenant que nous avons trouvé une méthode suffisamment efficace pour la préparation des β -borylmonofluoroalcènes, nous étions intéressés à étudier leur potentiel dans des réactions classiques des organoboronates. Nous nous sommes d'abord tournés vers le couplage de Suzuki-Miyaura. Il est déjà connu que la réaction des allylboronates avec un halogénure d'aryle mène à la formation de deux régioisomères. L'optimisation des ligands a d'ailleurs déjà permis l'introduction sélective de l'aryle à l'une ou l'autre des extrémités du fragment allylique (**Schéma 4.12**).¹⁹² Habituellement, l'aryle s'insère préférentiellement du côté le plus substitué.

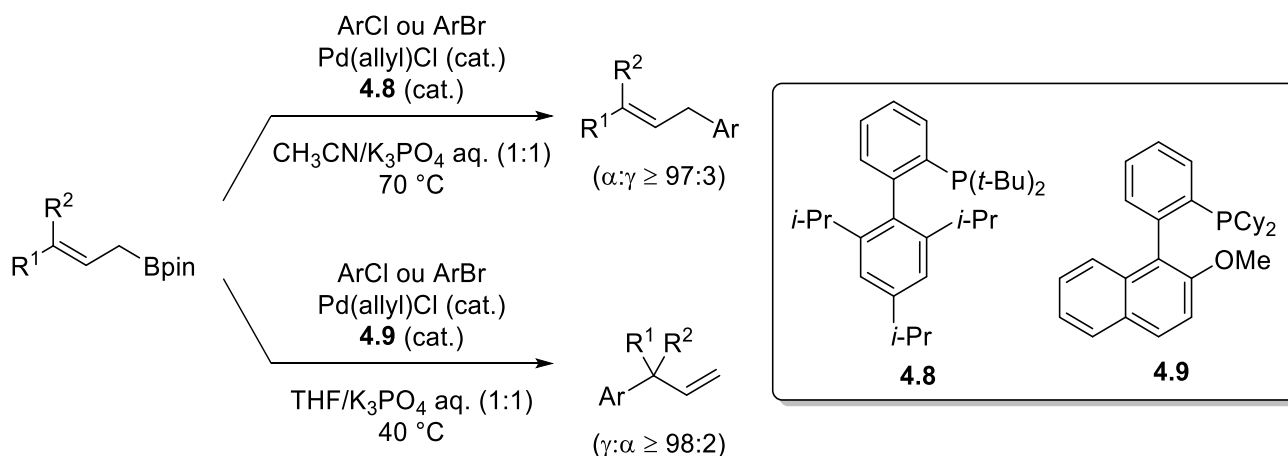
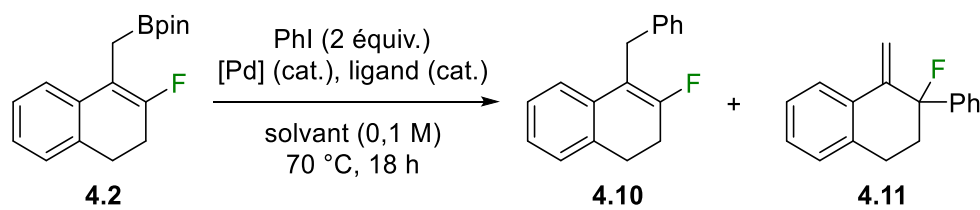


Schéma 4.12. Conditions régiosélectives pour le couplage de Suzuki-Miyaura d'allylboronates développées par Buchwald.

¹⁹² Yang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10642 et références citées.

Nous étions donc intrigués par l'éventuel comportement des β -borylmonofluoroalcènes dans une telle réaction (**Tableau 4.6**). Nos deux essais avec **4.1** et l'iodobenzène ont montré des réactions propres où le phényle s'est préférentiellement greffé sur le carbone le plus substitué pour donner le fluorure allylique **4.11**. Le produit final de la réaction n'a jamais été isolé, mais l'attribution du produit majoritaire ne fait guère de doute puisque la RMN ^1H montre la présence d'un alcène terminal, tandis qu'en RMN ^{19}F nous observons un doublet de doublet à un déplacement chimique cohérent pour un monofluorure allylique. Maintenant, il serait fort intéressant de s'inspirer des systèmes de Buchwald¹⁹² pour tenter de pousser la régiosélectivité à son maximum et peut-être même renverser la sélectivité et parvenir à l'obtention du monofluoroalcène **4.10** de façon préférentielle.

Tableau 4.6. Couplage de Suzuki-Miyaura du β -borylmonofluoroalcène **4.2**.



Entrée	[Pd] ^a (% mol)	Ligand ^b (% mol)	Base ^c (équiv.)	Prop.-F. 4.2 ^d (%)	Prop.-F 4.10/4.11 ^d (%)
1	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	PPh ₃ (20)	CsF (4)	42	6/52
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5)	-	K ₂ CO ₃ (5)	64	6/26

^a La quantité de catalyseur de palladium (% mol) est indiquée entre parenthèses.

^b La quantité de ligand (% mol) est indiquée entre parenthèses.

^c La quantité de base (équiv.) est indiquée entre parenthèses.

^d Proportion estimée par RMN ^{19}F .

Par la suite, nous nous sommes intéressés à l'utilisation des β -borylmonofluoroalcènes comme partenaires dans des réactions d'allylboration d'aldéhydes. Concentrons-nous d'abord que sur les résultats qui ont été obtenus avec le *p*-bromobenzaldéhyde. Nous avons effectué la réaction dans un tube RMN dans le toluène deutéré afin de pouvoir suivre la réaction par RMN. Alors que la réaction évoluait lentement à température ambiante, nous avons observé que **4.2** était entièrement consommé après 3 heures à 50 °C (**Schéma 4.13**).

Cependant, après avoir fait un traitement aqueux, nous avons remarqué qu'il n'y avait plus aucune molécule organofluorée dans le brut réactionnel ! Pourtant, le produit que nous nous attendions à former était l'alcool homoallylique β -fluoré **4.12**. Que s'était-il donc passé ? Après purification, nous avons rapidement noté par RMN ^1H la présence d'un aldéhyde dans le produit final et, éventuellement, nous en sommes arrivés à la conclusion que nous avions formé **4.13** dans un rendement de 62 %.

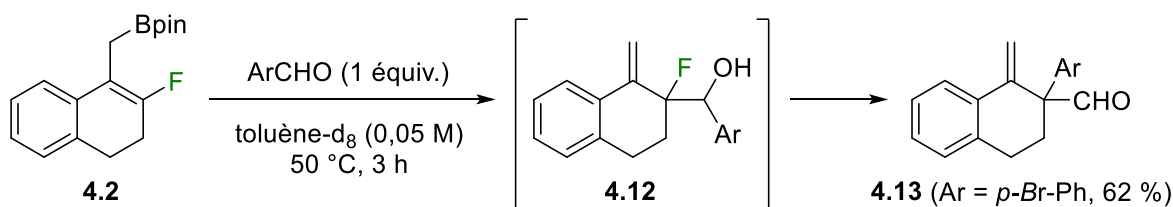


Schéma 4.13. Réaction inattendue de **4.2** dans des conditions d'allylboration.

Le produit **4.13** semble donc issu du réarrangement semipinacolique de l'alcool **4.12** avec migration [1,2] d'un aryle plutôt que d'un hydrure. Nous cherchions à comprendre davantage ce processus. Tout d'abord, rappelons que l'allylboration se fait via un état de transition de type Zimmerman-Traxler. On s'attend à ce que l'aryle de l'aldéhyde occupe une position pseudoéquatoriale à l'état de transition,¹⁹³ ce qui mène donc à l'organoborate **4.14** (Schéma 4.14).

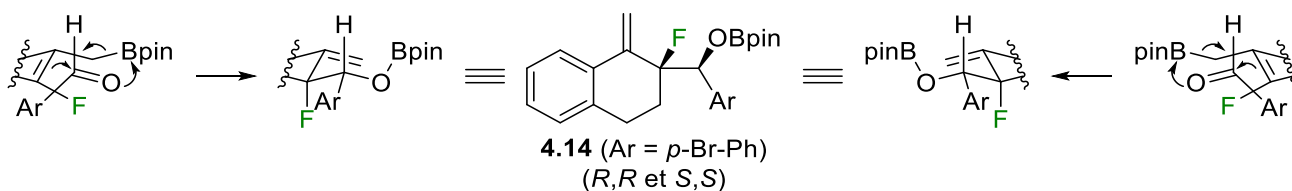


Schéma 4.14. Cours stéréochimique de l'étape d'allylboration.

¹⁹³ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New-York, 2001, p. 1277-1309.

Vient ensuite la deuxième étape, soit le réarrangement semipinacolique¹⁹⁴ de **4.14**. L'expérience nous apprend que c'est un aryle qui migre. Il est important de noter que dans les réarrangements semipinacoliques, plutôt que la différence d'aptitude migratoire, c'est l'orientation antipériplanaire du groupement migrant qui dicte davantage quel produit se forme. Il devient donc intéressant de jeter un œil aux projections de Newman de **4.14** en admettant un mécanisme concerté où le bore participerait de façon intramoléculaire au bris du lien C-F (**Schéma 4.15**). Dans le cas où l'on positionne l'hydrogène antipériplanaire au lien C-F, soit dans le conformère **4.14-A**, il paraît y avoir beaucoup d'encombrement stérique entre la copule du bore et l'alcène terminal, ce qui serait décidément défavorable. Inversement, il semble y avoir une minimisation des contraintes stériques dans le conformère **4.14-B**, soit celui où l'aryle est antipériplanaire au lien C-F. Ce conformère est sans doute plus bas en énergie et, du coup, ceci expliquerait pourquoi nous observons la migration sélective de l'aryle et aucunement celle de l'hydrure.

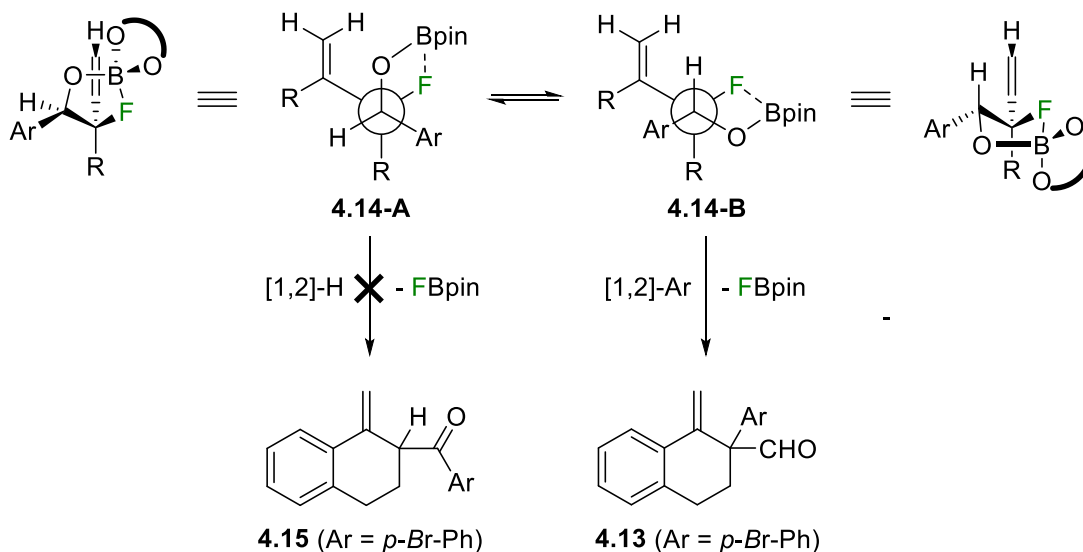


Schéma 4.15. Projections de Newman des intermédiaires proposés pour le réarrangement semipinacolique de **4.14**.

¹⁹⁴ Gao, A. X.; Thomas, S. B.; Snyder, S. A. Pinacol and Semipinacol Rearrangements in Total Synthesis. In *Molecular Rearrangements in Organic Synthesis*; Rojas, C. M., éd.; Wiley: Hoboken, NJ, 2015, p. 1-34.

Enfin, à une reprise, nous avons procédé à une réaction de borylation allylique de **4.1** où, suite à l'évaporation du solvant, nous avons directement soumis le brut réactionnel à des conditions d'allylboration avec le benzaldéhyde (**Schéma 4.16**). Cette fois-ci, c'est le produit d'allylboration **4.16** qui a été obtenu et, fait intéressant, l'analyse RMN confirme la présence d'un seul diastéréoisomère. Le réarrangement semipinacolique ne semble pas du tout s'être produit et il est difficile à ce stade de juger quel paramètre est responsable de cette différence de réactivité. La raison pourrait être la température moins élevée pour l'allylboration, la nature différente de l'aldéhyde ou encore la présence des réactifs et des impuretés de la première étape. À l'heure actuelle, ceci n'a toutefois pas été étudié plus en profondeur.

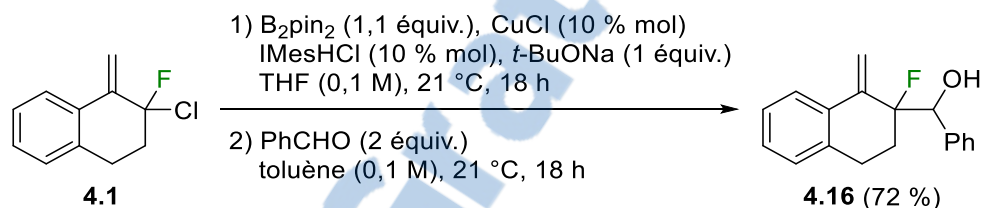


Schéma 4.16. Séquence de borylation allylique et d'allylboration de **4.1**.

4.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes attardés aux monofluoroalcènes porteurs d'un groupement borylé en β ou en γ . En termes de voie de synthèse, nous avons privilégié la substitution allylique des 3-fluoro-3-halogénopropènes avec soit le B_2pin_2 , soit le $CH_2(Bpin)_2$. Dans tous les cas, la présence d'un catalyseur de palladium ou de cuivre s'est avérée nécessaire. Toutefois, beaucoup d'optimisation pourrait encore être faite et il serait pertinent d'étudier le comportement de substrats acycliques. La transformation pourrait également être étendue à l'emploi d'autres diboranes(4) comme le B_2nep_2 et le $BpinBdan$.¹⁷⁸

Nous avons également entamé l'étude de réactions subséquentes des β -borylmonofluoroalcènes. Le couplage de Suzuki-Miyaura avec l'iodobenzène montre jusqu'ici une sélectivité pour l'introduction de l'aryle à l'extrémité la plus substituée du fragment allylique. Il serait intéressant d'étudier d'autres réactions de couplage, avec les α -

diazocétones par exemple.¹⁹⁵ Pour ce qui est de la réaction d'allylboration, il faudrait pousser plus loin la compréhension que nous en avons. Il faudrait voir quel est son comportement avec d'autres aldéhydes, autant aliphatiques qu'aromatiques, notamment à savoir si le réarrangement semipinacologique subséquent a lieu ou non. Une façon de valider la participation du bore dans ce réarrangement semipinacologique serait de préparer **4.13** par une autre procédure, puis de noter ce qui se produit en chauffant le pinacolborate correspondant. Les conclusions que nous tirerions pourraient même être supportées par une étude computationnelle. Enfin, nous l'ignorons encore, mais la copule présente sur le bore pourrait avoir une grande influence sur le cours de la réaction. L'emploi d'une copule chirale ouvrirait notamment la possibilité de développer une variante énantiosélective de l'allylboration, voire même du réarrangement semipinacologique vu sa probable stéréospécificité. Une fois toute cette étude sur l'allylboration d'aldéhydes terminée, la réactivité des cétones et celle des imines pourraient à leur tour être étudiées.

La table est donc mise pour le départ d'un nouveau projet, ce qui était mon mandat. Le projet peut désormais évoluer dans de multiples directions. Cependant, comme il ne s'agissait pour l'instant que de travaux exploratoires, la caractérisation des produits est incomplète et quiconque reprendra le projet devra s'assurer de la terminer.

4.4 Partie expérimentale

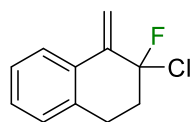
4.4.1 Commentaires généraux

All reactions were carried out under an argon atmosphere. THF was distilled over sodium/benzophenone. All other commercially available compounds were used as received. Thin-layer chromatography (TLC) analysis of reaction mixtures was performed using Merck silica gel 60 Å F254 TLC plates, and visualized under UV or by staining with potassium permanganate. Flash column chromatography was carried out on Merck silica gel 60 H, 200-400 mesh. ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra were recorded in CDCl₃ at room temperature using Bruker AC 300 and AC 400 spectrometers. ¹H and ¹³C NMR chemical shifts are reported in ppm downfield of tetramethylsilane and are referenced to residual

¹⁹⁵ (a) Das, A.; Wang, D.; Belhomme, M.-C.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4754; (b) Belhomme, M.-C.; Wang, D.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2503.

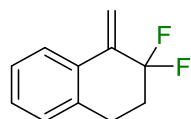
solvent (^1H : $\delta = 7.26$ ppm; ^{13}C : $\delta = 77.16$ ppm). For ^{19}F NMR, CFCl_3 is used as the external standard. Multiplicities are reported using the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet.

4.4.2 Synthèse des 3-fluoro-3-halogénopropènes



4.1 => see 3.4

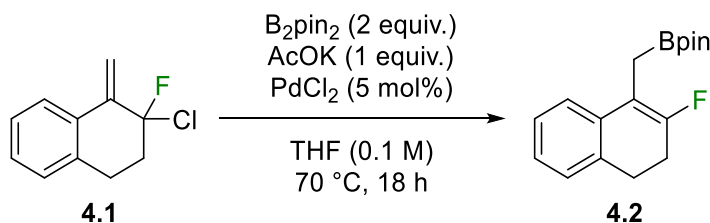
2-Chloro-2-fluoro-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (4.1). See the preparation of compound 3.4, page 129.



4.4 => see 2.1

2,2-Difluoro-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (4.4). See the preparation of compound 2.1, page 77.

4.4.3 Borylation allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes

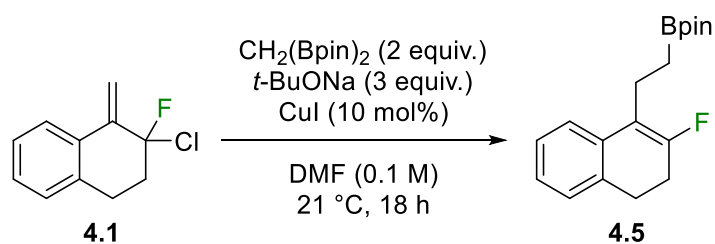


2-((2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-

dioxaborolane (4.2). *30 mg scale:* An argon-flushed vial was charged with palladium chloride (1.4 mg, 0.0076 mmol), B₂pin₂ (77 mg, 0.305 mmol), potassium acetate (15 mg, 0.153 mmol) and THF (0.5 mL). A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **4.1** (30 mg, 0.153 mmol) in THF (1 ml) was next added. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (28 mg, 63%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% Et₂O/cyclohexane. *300 mg scale:* An argon-flushed vial was charged with palladium chloride (13.5 mg, 0.076 mmol), B₂pin₂ (775 mg, 3.05 mmol), potassium acetate (150 mg, 1.53 mmol) and THF (5 mL). A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **4.1** (300 mg, 0.254 mmol) in THF (10 ml) was next added. The resulting

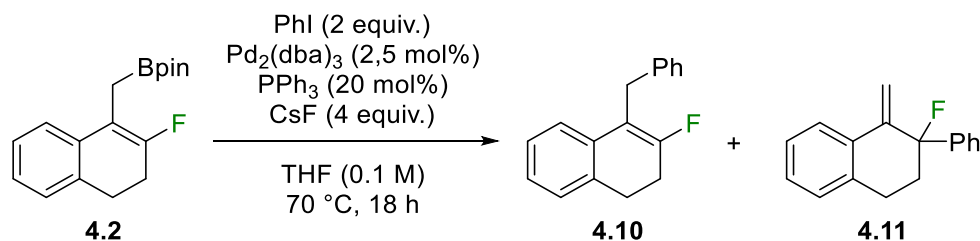
mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (389 mg, 89%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 7% Et₂O/cyclohexane. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.14 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 2.97 (td, 2H, *J* = 8.2, 2.3 Hz), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.21 (s, 12H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -103.5 (s, 1F).

4.4.4 Borylméthylation allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes

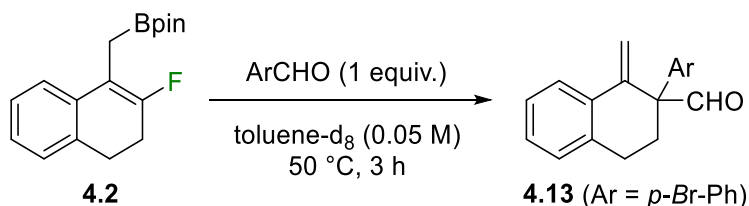


2-(2-(2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)ethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (4.5). To an argon-flushed vial was added a solution of 3-chloro-3-fluoropropene **4.1** (30 mg, 0.153 mmol) in DMF (1.5 mL), followed by bis[(pinacolato)boryl]methane (82 mg, 0.305 mmol), copper(I) iodide (2.9 mg, 0.015 mmol) and sodium *tert*-butoxide (44 mg, 0.458 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Saturated NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (21 mg, 45%) was isolated as a coral oil by flash chromatography using 5% Et₂O/cyclohexane. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 7.19 (td, 1H, *J* = 7.8, 2.3 Hz), 2.93 (td, 2H, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.51 (td, 2H, *J* = 8.2, 4.8 Hz), 1.25 (s, 12H), 1.03-0.99 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -104.3 (s, 1F).

4.4.5 Transformations subséquentes des β -borylmonofluoroalcènes



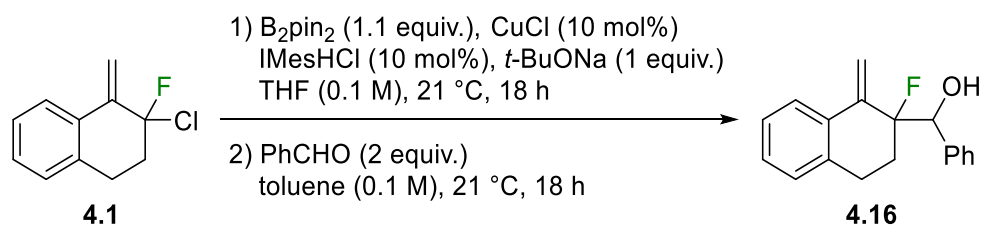
4-Benzyl-3-fluoro-1,2-dihydronaphthalene (4.10); 2-Fluoro-1-methylene-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (4.11). To an argon-flushed vial was added a solution of monofluoroalkene **4.2** (30 mg, 0.104 mmol) in THF (0.5 mL), followed by iodobenzene (23 μ L, 0.208 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2.7 mg, 0.026 mmol), triphenylphosphine (5.5 mg, 0.021 mmol), cesium fluoride (63 mg, 0.416 mmol) and some more THF (0.5 mL). The resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Proportions relative to all fluorinated products were estimated by ¹⁹F NMR analysis of the crude reaction mixture. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -103.1 (**4.10**,^{58a} s, 1F, 6%), -103.5 (**4.2**, s, 1F, 42%), -135.8 (**4.11**, dd, 1F, $J = 19.3, 10.0$ Hz, 52%).



2-(4-Bromophenyl)-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carbaldehyde

(4.13). An argon-flushed NMR tube was charged with *p*-bromobenzaldehyde (6.2 mg, 0.0337 mmol). A solution of monofluoroalkene **4.2** (9.7 mg, 0.0337 mmol) in toluene-d₈ (0.6 ml) was next added. The resulting mixture was heated in a oil bath at 50 °C for 3 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (6.8 mg, 62%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% EtOAc/cyclohexane. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.44 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.11 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz),

7.04 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.82 (dt, 1H, $J = 16.4, 4.9$ Hz), 2.58 (ddd, 1H, $J = 16.1, 10.6, 4.6$ Hz), 2.43 (ddd, $J = 13.0, 10.5, 4.6$ Hz), 2.26 (dt, 1H, $J = 13.2, 4.8$ Hz).



(2-fluoro-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)(phenyl)methanol (4.16). An argon-flushed vial was charged with copper(I) chloride (1.5 mg, 0.0153 mmol), IMesHCl (5.2 mg, 0.0153 mmol), sodium *tert*-butoxide (15 mg, 0.153 mmol) and THF (1.0 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, after which B₂pin₂ (44 mg, 0.172 mmol) was added and stirring was continued at room temperature for 30 minutes. A solution of 3-chloro-3-fluoropropene **4.1** (30 mg, 0.153 mmol) in THF (0.5 ml) was next added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours, after which the solvent was removed *in vacuo*. The crude reaction mixture was taken up in toluene (1.5 mL), benzaldehyde (31 μ L, 0.305 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (2x). The organic layers were combined, washed with brine (1x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (29 mg, 72%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% EtOAc/cyclohexane. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 5.81 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 5.66 (s, 1H), 4.71 (dd, 1H, $J = 22.6, 3.5$ Hz), 2.89 (dd, 2H, $J = 8.7, 5.1$ Hz), 2.42 (dd, 1H, $J = 3.7, 1.3$ Hz), 2.09 (tt, 1H, $J = 13.3, 8.8$ Hz), 1.83 (tt, 1H, $J = 13.0, 5.1$ Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -161.1 (dt, 1F, $J = 24.5, 12.9$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 17.5$ Hz), 138.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 0.7$ Hz), 135.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.3$ Hz), 133.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz), 128.6, 128.5, 128.4, 128.3 (2C), 126.8, 125.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.4$ Hz), 111.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.2$ Hz), 97.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 188$ Hz), 75.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.2$ Hz), 30.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz), 26.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.8$ Hz).

Chapitre 5 :

Réaction de Friedel-Crafts des fluorures propargyliques permise par les liaisons hydrogène

5.1 Introduction

Les alcynes sont d'une grande valeur en synthèse organique et en chimie médicinale,¹⁹⁶ une des raisons étant qu'on peut aisément les transformer en de nouvelles fonctions chimiques de haut attrait (**Schéma 5.1**). On les connaît bien comme étant des substrats fréquents pour les réactions d'hydrogénation¹⁹⁷ et d'hydroboration,¹⁹⁸ mais leur réactivité va bien au-delà de cela. Ceci est notamment démontré par le développement des additions nucléophiles catalysées à l'or,¹⁹⁹ du couplage de Sonogashira,⁸¹ des réactions de cycloaddition typiques de la chimie « clic »²⁰⁰ et de la métathèse des alcynes.²⁰¹

¹⁹⁶ Pour quelques applications des alcynes en chimie médicinale, voir : (a) Wang, Q.; Chan, R. T.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192; (b) Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639; (c) Lutz, J.-F.; Zarafshani, Z. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 958; (d) Nguyen, D. P.; Lusic, H.; Neumann, H.; Kapadnis, P. B.; Deiters, A.; Chin, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8720; (e) Hou, J.; Liu, X.; Shen, J.; Zhao, G.; Wang, P. G. *Expert Opin. Drug. Discovery* **2012**, *7*, 489; (f) Avti, P. K.; Maysinger, D.; Kakkar, A. *Molecules* **2013**, *18*, 9531; (g) Lehmann, J.; Wright, M. H.; Sieber, S. A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4666; (h) Wells, S. M.; Widen, J. C.; Harki, D. A.; Brummond, K. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4566.

¹⁹⁷ Pour quelques exemples, voir : (a) Zhong, J.-J.; Liu, Q.; Wu, C.-J.; Meng, Q.-Y.; Gao, X.-W.; Li, Z.-J.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1800; (b) Vilé, G.; Albani, D.; Almora-Barrios, N.; López, N.; Pérez-Ramírez, J. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 21; (c) Liu, Y.; Liu, X.; Feng, Q.; He, D.; Zhang, L.; Lian, C.; Shen, R.; Zhao, G.; Ji, Y.; Wang, D.; Zhou, G.; Li, Y. *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 4747; (d) Fu, S.; Chen, N.-Y.; Liu, X.; Shao, Z.; Luo, S.-P.; Liu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8588; (e) Tseng, K.-N. T.; Kampf, J. W.; Szymczak, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10378.

¹⁹⁸ Pour quelques exemples, voir : (a) Hong, S.; Zhang, W.; Liu, M.; Yao, Z.-J.; Deng, W. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1; (b) Yao, Z.-J.; Hong, S.; Zhang, W.; Liu, M.; Deng, W. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 910; (c) Yuan, K.; Suzuki, N.; Mellerup, S. K.; Wang, X.; Yamaguchi, S.; Wang, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 720; (d) Yang, Z.; Zhong, M.; Ma, X.; Nijesh, K.; De, S.; Parameswaran, P.; Roesky, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2548; (e) McGough, J. S.; Butler, S. M.; Cade, I. A.; Ingleson, M. J. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3384; (f) Fleige, M.; Möbus, J.; vom Stein, T.; Glorius, F.; Stephan, D. W. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10830.

¹⁹⁹ Pour des revues sur le sujet, voir : (a) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180; (b) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239; (c) Siva Kumari, A. L.; Siva Reddy, A.; Kumara Swamy, K. C. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6651; (d) Miró, J.; del Pozo, C. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 11924.

²⁰⁰ Pour des revues sur le sujet, voir : (a) Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278; (b) Moorhouse, A. D.; Moses, J. E. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 715; (c) Sapkale, P.; Sahu, M.; Chaudhari, M.; Patil, P. R. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci* **2014**, *6*, 99; (d) Wang, C.; Ikhlef, D.; Kahlal, S.; Saillard, J.-Y.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *316*, 1; (e) Marrocchi, A.; Facchetti, A.; Lanari, D.; Santoro, S.; Vaccaro, L. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6298.

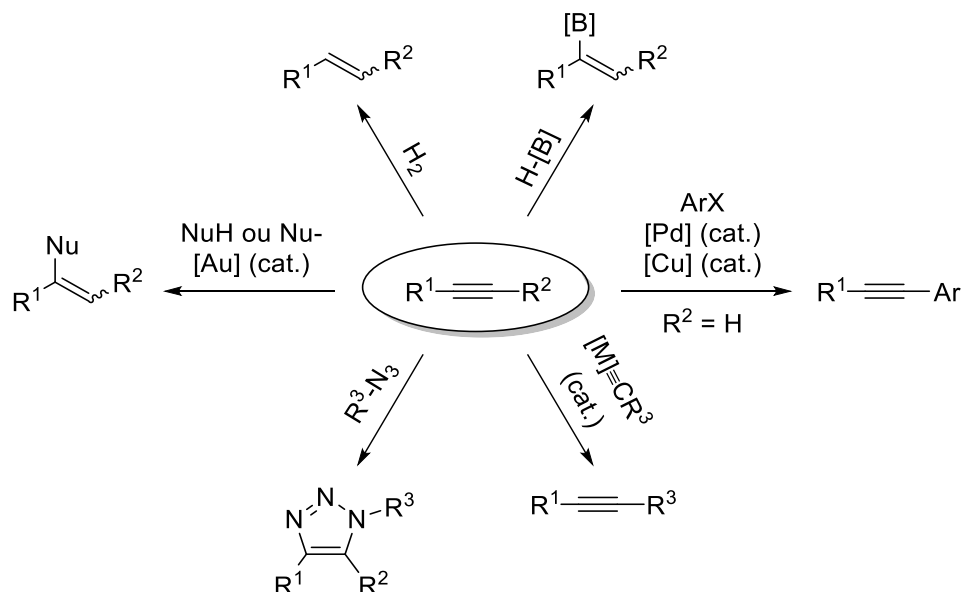


Schéma 5.1. Exemples de transformations des alcynes.

Parmi les motifs présentant une liaison $C\equiv C$ triple, un cas somme tout intrigant est celui des (1-alkylprop-2-ynyl)arènes, puisqu'ils présentent un atome de carbone lié à quatre substituants d'hybridations formelles différentes ($H = s$; alcynyle = sp ; aryle sp^2 ; alkyle = sp^3 ; **Schéma 5.2**). Quoique ce motif ne soit pas retrouvé de façon fréquente dans un contexte de chimie médicinale, il a récemment trouvé une application dans le développement d'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (**Schéma 5.3**).²⁰² Cependant, à ce jour, peu de méthodes permettent la préparation des (1-alkylprop-2-ynyl)arènes, la plupart d'entre elles reposant sur des réactions de substitution de substrats propargyliques. Notamment, dans le contexte d'une réaction de Nicholas,²⁰³ des alcools propargyliques

²⁰¹ Pour quelques revues sur le sujet, voir : (a) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2307; (b) Zhang, W.; Moore, J. S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 93; (c) Wu, X.; Tamm, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 82; (d) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2794.

²⁰² (a) Pelphrey, P. M.; Popov, V. M.; Joska, T. M.; Beierlein, J. M.; Bolstad, E. S. D.; Fillingham, Y. A.; Wright, D. L.; Anderson, A. C. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 940; (b) Bolstad, D. B.; Bolstad, E. S. D.; Frey, K. M.; Wright, D. L.; Anderson, A. C. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6839; (c) Liu, J.; Bolstad, D. B.; Smith, A. E.; Priestley, N. D.; Wright, D. L.; Anderson, A. C. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, 73, 62; (d) Paulsen, J. L.; Viswanathan, K.; Wright, D. L.; Anderson, A. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1279; (e) G-Dayananandan, N.; Paulsen, J. L.; Viswanathan, K.; Keshipeddy, S.; Lombardo, M. N.; Zhou, W.; Lamb, K. M.; Sochia, A. E.; Alverson, J. B.; Priestley, N. D.; Wright, D. L.; Anderson, A. C. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2643; (f) Keshipeddy, S.; Reeve, S. M.; Anderson, A. C.; Wright, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 8983.

²⁰³ Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 207.

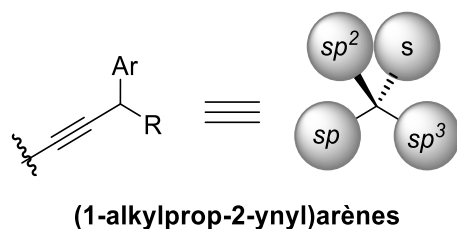


Schéma 5.2. Structure générale des (1-alkylprop-2-ynyl)arènes.

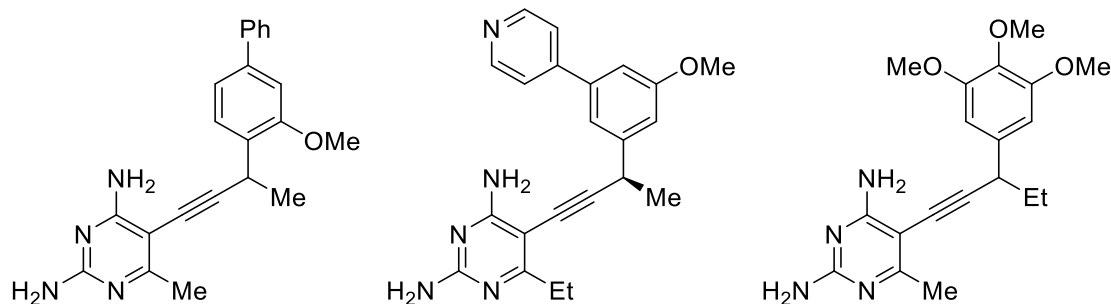


Schéma 5.3. Quelques inhibiteurs de la dihydrofolate réductase appartenant à la famille des (1-alkylprop-2-ynyl)arènes.

complexés au niveau de l'alcyne par une unité $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ ont été mis en réaction avec des nucléophiles aromatiques en présence d'un acide (**Schéma 5.4a**).²⁰⁴ L'introduction d'un aryle en position propargylique s'est également faite à partir d'alcools²⁰⁵ et d'acétates²⁰⁶ propargyliques par voies métallocatalysées, que ce soit par l'intermédiaire de carbocations ou d'allénylidènes métalliques (**Schéma 5.4b**). On peut également imaginer avoir recours à une stratégie différente où c'est la chaîne alkyle qui est introduite plutôt qu'un aryle. Ainsi, l'utilisation de bromures allyliques,²⁰⁷ d'alcools allyliques,²⁰⁸ d'allylboranes²⁰⁹ et

²⁰⁴ (a) Lockwood, R. F.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 48, 4163; (b) Grove, D. D.; Corte, J. R.; Spencer, R. P.; Pauly, M. E.; Rath, N. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 49; (c) LeBrazidec, J. Y.; Kociensky, P. J.; Connolly, J. D.; Muir, K. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2475; (d) Cassel, J. A.; Leue, S.; Gachkova, N. I.; Kann, N. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9460.

²⁰⁵ (a) Nishibayashi, Y.; Yoshikawa, M.; Inada, Y.; Hidai, M.; Uemura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11846; (b) Inada, Y.; Yoshikawa, M.; Milton, M. D.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 881; (c) Yoshimatsu, M.; Otani, T.; Matsuda, S.; Yamamoto, T.; Sawa, A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4251; (d) Chatterjee, P. N.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4413.

²⁰⁶ Rubenbauer, P.; Herdtweck, E.; Strassner, T.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 10106.

²⁰⁷ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Chandrakanth, D.; Prashant, B. *Chem. Lett.* **2008**, 37, 954.

²⁰⁸ Hamilton, J. Y.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7532.

²⁰⁹ (a) Ardolino, M. J.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8770; (b) Ardolino, M. J.; Eno, M. S.; Morken, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3413.

d'allylsilanes²¹⁰ a permis la préparation d'énynes non conjugués à partir d'alcools et d'acétates allyliques. (Schéma 5.4c). Pour la préparation de (1-alkylprop-2-ynyl)arènes énantiométriques, un couplage de Negishi asymétrique entre des halogénures ou des

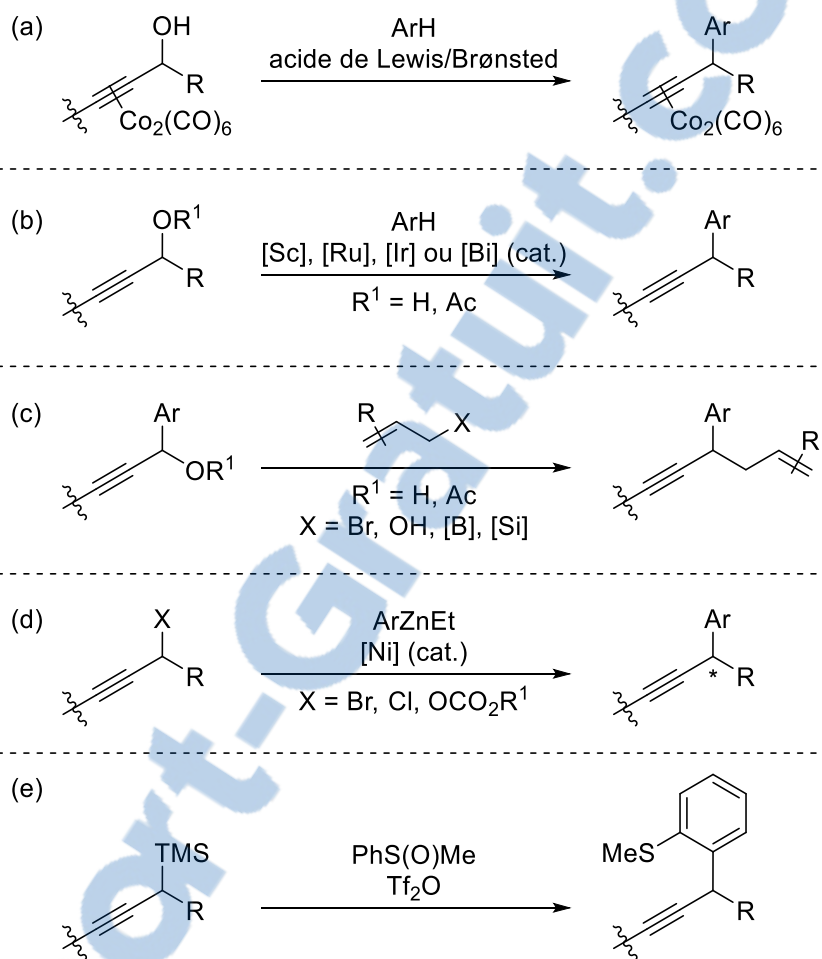


Schéma 5.4. Approches connues pour la préparation de (1-alkylprop-2-ynyl)arènes par substitution de substrats propargyliques.

²¹⁰ (a) Luzung, M. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15760; (b) Schwier, T.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1999; (c) Georgy, M.; Boucard, V.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14180; (d) Sanz, R.; Martínez, A.; Álvarez-Gutiérrez, J. M.; Rodríguez, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1383; (e) Zhan, Z.-p.; Yang, W.-z.; Yang, R.-f.; Yu, J.-l.; Li, J.-p.; Liu, H.-j. *Chem. Commun.* **2006**, 3352; (f) Zhan, Z.-p.; Yu, J.-l.; Liu, H.-j.; Cui, Y.-y.; Yang, R.-f.; Yang, W.-z.; Li, J.-p. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8298; (g) Srihari, P.; Bhunia, D. C.; Sreedhar, P.; Mandal, S. S.; Shyam Sunder Reddy, J.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8120; (h) Georgy, M.; Boucard, V.; Debleds, O.; Dal Zotto, C.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1758; (i) Debleds, O.; Gayon, E.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 866; (j) Weng, S.-S.; Hsieh, K.-Y.; Zeng, Z.-J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2549; (k) Barreiro, E.; Sanz-Vidal, A.; Tan, E.; Lau, S.-H.; Shepperd, T. D.; Díez-González, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7544.

carbonates allyliques avec des arylzinciques a été mis de l'avant par Fu (**Schéma 5.4d**).²¹¹ Finalement, l'introduction d'un fragment propargylique en *ortho* d'arylsulfoxydes avec des propargylsilanes a été possible via une réaction de Pummerer interrompue par le réarrangement de Claisen de l'allénysulfonium intermédiaire (**Schéma 5.4e**).²¹² En somme, comparé à son équivalent pour les substrats allyliques et benzyliques, la substitution de composés propargyliques est nettement moins développée.²¹³ De plus, les réactions se faisant par l'intermédiaire d'un carbocation propargylique peuvent être compliquées par plusieurs facteurs, notamment le réarrangement de Meyer-Schuster (**Schéma 5.5a**)²¹⁴ ou tout simplement l'équilibre avec le cation allénylium, lequel est prompt à la polymérisation ou à occasionner des produits de substitution en γ (**Schéma 5.5b**).^{113,215}

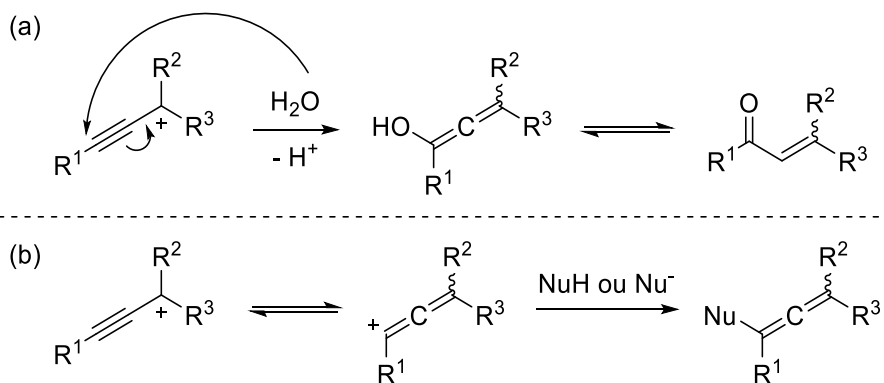


Schéma 5.5. Deux problématiques des carbocations propargyliques : (a) le réarrangement de Meyer-Schuster et (b) l'équilibre avec le cation allénylium.

²¹¹ (a) Smith, S. W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12645; (b) Oelke, A. J.; Sun, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2966.

²¹² Eberhart, A. J.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4008.

²¹³ (a) Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2021; (b) Kabalka, G. W.; Yao, M.-L. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 28; (c) Ljungdahl, N.; Kann, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 642; (d) Miyake, Y.; Uemura, S.; Nishibayashi, Y. *ChemCatChem* **2009**, *1*, 342; (e) Ding, C.-H.; Hou, X.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914.

²¹⁴ (a) Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429; (b) Edens, M.; Boerner, D.; Chase, C. R.; Nass, D.; Schiavelli, M. D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3403; (c) Yoshimatsu, M.; Naito, M.; Kawahigashi, M.; Shimizu, H.; Kataoka, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4798.

²¹⁵ (a) Wotiz, J. H.; Palchak, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1971; (b) Ishikawa, T.; Okano, M.; Aikawa, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4635; (c) Xu, C.-F.; Xu, M.; Yang, L.-Q.; Li, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3010; (d) Morita, N.; Miyamoto, M.; Yoda, A.; Yamamoto, M.; Ban, S.; Hashimoto, Y.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4460.

Notre groupe de recherche a montré depuis plusieurs années un fort intérêt pour l'activation du lien C-F par les liaisons hydrogène.^{30-32,99} C'est ce qui nous a notamment menés au développement de la réaction de Friedel-Crafts des fluorures benzyliques primaires avec le HFIP comme agent activant, menant à la préparation de diarylméthanés (voir **Schéma 1.9**, p. 13).³² Rappelons que ce système a été montré comme étant autocatalytique via la formation de HF, un excellent donneur de liaison hydrogène, et qu'un ajout de TFA réduit la période d'induction associée à la formation des premières molécules de HF.⁹⁹ Nous avons émis l'hypothèse que nous pourrions reprendre nos connaissances sur la réactivité des fluorures benzyliques pour les transposer à la chimie des fluorures propargyliques α -alkylés et ainsi développer une nouvelle méthode pour la synthèse des (1-alkylprop-2-ynyl)arènes (**Schéma 5.6**). Alors que la chimie de l'alcyne des fluorures propargyliques est bien connue, celle du lien C-F n'avait encore jamais été mise à profit.^{49,216}

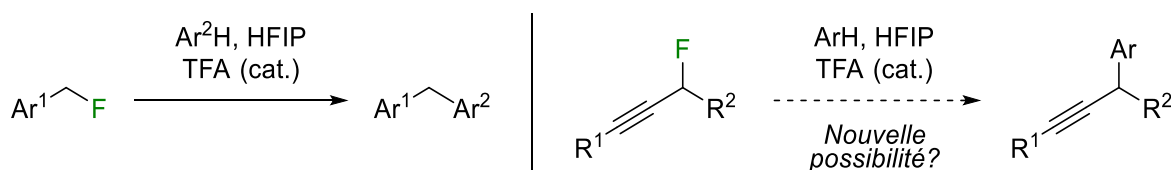


Schéma 5.6. Possible extension de la réaction de Friedel-Crafts permise par les liaisons hydrogène des fluorures benzyliques aux fluorures propargyliques.

5.2 Résultats et discussion

5.2.1 Réactivité des fluorures propargyliques

Comme pour tous les projets jusqu'ici, le premier défi à relever a été celui de la préparation des substrats. Nous avons donc établi une voie de synthèse en deux étapes pour l'obtention des fluorures propargyliques α -alkylés (**Schéma 5.7**). Dans un premier temps, un acétylénure de lithium ou de magnésium est additionné sur un aldéhyde aliphatique, générant ainsi un alcool propargylique. Dans des conditions de déoxofluoration avec le Me-DAST, ces alcools sont ensuite convertis en leurs fluorures correspondants.^{216,217}

²¹⁶ Prakesch, M.; Grée, D.; Grée, R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 175.

²¹⁷ Prakesch, M.; Kerouredan, E.; Grée, D.; Grée, R.; DeChancie, J.; Houk, K. N. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 537.

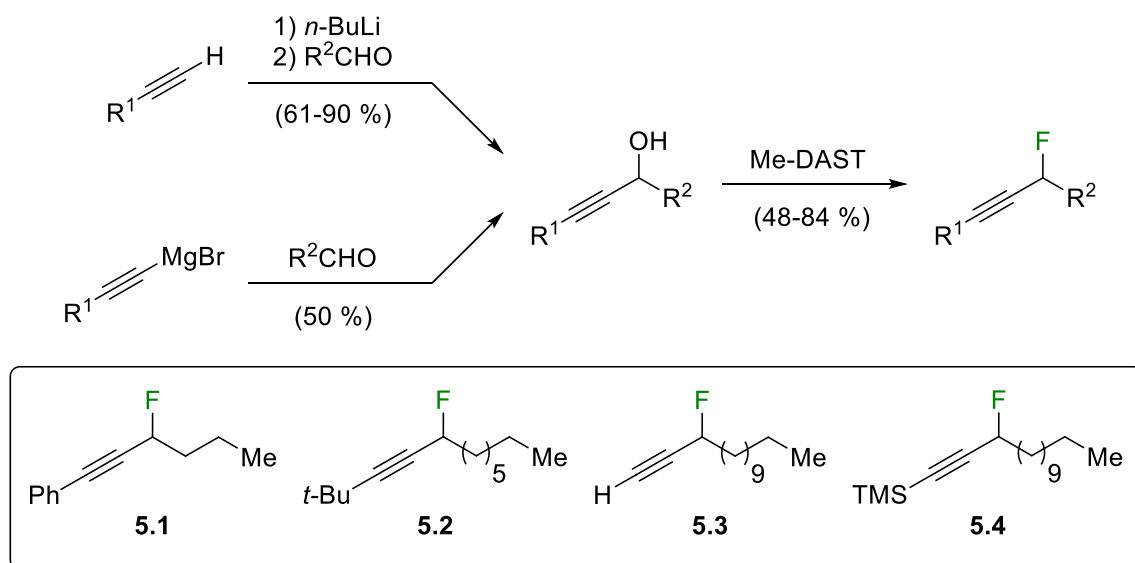
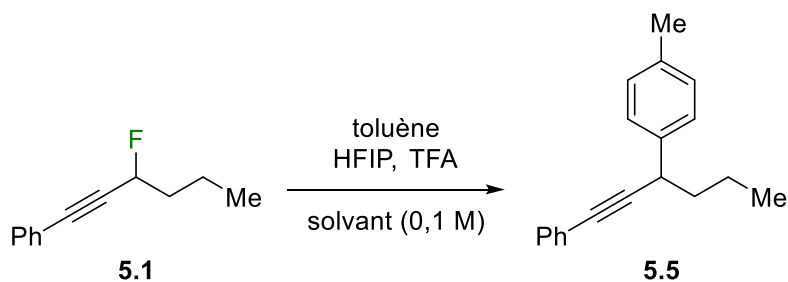


Schéma 5.7. Préparation des fluorures propargyliques α -alkylés.

Pour les fins de l'optimisation, nous avons décidé que la réaction de Friedel-Crafts du fluorure propargylique **5.1** avec le toluène comme nucléophile aromatique nous servirait de modèle (**Tableau 5.1**). Pour notre premier essai, nous avons maximisé nos chances d'observer le produit de substitution par le toluène en s'en servant comme solvant de la réaction, additionné de HFIP dans un ratio de 3:1 (**entrée 1**). C'est afin de favoriser autant que possible le bris du lien C-F que nous avons opté pour une grande proportion de HFIP et que nous avons mis du TFA en quantité catalytique dès la première tentative. Ainsi, après seulement une heure à température ambiante, le (1-alkylprop-2-ynyl)arène **5.5** a pu être isolé dans un rendement de 71 % en tant que mélange inséparable des isomères *ortho* et *para* dans un ratio de 1:10. Nous souhaitons cependant diminuer la quantité de nucléophile aromatique présent dans le milieu – pour l'instant, cela représentait 71 équivalents de toluène ! Lorsque nous avons répété la réaction en n'employant que 25 équivalents de toluène et en conservant le HFIP comme solvant, le rendement a chuté drastiquement à seulement 31 % (**entrée 2**). Il faut cependant noter que **5.1** et **5.5** sont eux-mêmes des nucléophiles potentiels, ce qui mène malheureusement à des réactions secondaires. Diminuer la température à 0 °C n'a guère eu d'effet sur l'étendue de ces réactions secondaires, mais a cependant résulté en une sélectivité substantiellement améliorée envers le produit *para* (**entrée 3**). À -30 °C, la réaction ralentit au point où la conversion complète

de **5.1** n'est même pas observée après 18 heures, et ce sans améliorer le profil de la réaction (**entrée 4**). Comme la sélectivité *ortho/para* n'était pas le point central de la présente étude, nous avons arbitrairement décidé d'effectuer tous les essais subséquents à température ambiante puisque nous préférons bénéficier d'une période d'induction plus courte. Lorsque nous avons dilué le HFIP à part égale avec du dichlorométhane ou avec du chloroforme, la réaction a présenté un rendement et une sélectivité similaires, mais au moins nous économisons sur la quantité de HFIP (**entrées 5 et 6**). Nous étions cependant limités en termes de co-solvants que nous pouvions employer. Par exemple, le THF a complètement inhibé la réaction, probablement en agissant à titre d'accepteur de liaisons hydrogène préférentiel au fluorure propargylique (**entrée 7**). La première réelle amélioration a été obtenue lorsque nous avons dilué le HFIP davantage, cette fois-ci dans un ratio de 4:1 avec du dichlorométhane, ce qui a provoqué une hausse du rendement à 59 %, qui s'est cependant associée à une chute de la sélectivité *ortho/para* (**entrée 8**). De plus, le temps réactionnel a dû être augmenté pour contrebalancer la période d'induction plus longue induite par la proportion moindre de HFIP. Diluer le HFIP encore davantage, cette fois-ci à hauteur de 10:1, aura finalement permis d'isoler **5.5** dans un rendement de 74 % et une sélectivité *ortho/para* de 1:9,2 (**entrée 9**) – un résultat fort similaire à notre tout premier essai ! Il s'est avéré qu'il s'agissait de la proportion optimale de HFIP, car opter pour un ratio de 1:20 (**entrée 10**), voire carrément omettre le HFIP (**entrée 11**), ont provoqué une diminution du rendement et de la sélectivité. En conservant le mélange 10:1 de dichlorométhane et de HFIP, mais en abaissant la température à 0 °C, nous avons noté une diminution du rendement, mais une sélectivité améliorée (**entrée 12**). Enfin, nous souhaitons évaluer l'effet bénéfique ou néfaste du TFA sur la transformation. Effectuer la réaction à température ambiante en absence de TFA a résulté en une légère chute du rendement sans impact sur la sélectivité (**entrée 13**). L'effet sur la période d'induction de la réaction a pour sa part été démontré en arrêtant la réaction après seulement une heure. Ainsi, alors que la réaction avec le TFA a mené à l'obtention de **5.5** dans un rendement de 54 % (**entrée 8**), aucune conversion n'a été observée lorsqu'il a été omis (**entrée 15**). À la vue de tous ces résultats, nous avons finalement considéré les conditions de l'entrée 9 comme étant les meilleures.

Tableau 5.1. Optimisation de la réaction de Friedel-Crafts permise par les liaisons hydrogène du fluorure propargylique **5.1** avec le toluène.



Entrée	Toluène (équiv.)	TFA (% mol)	Solvant	Temp. (°C)	Temps (h)	Rend. ^a (%)	<i>o/p</i> ^b
1	71 ^c	5	toluène/HFIP (3:1)	21	1	71	1:10
2	25	5	HFIP	21	1	31	1:13
3	25	5	HFIP	0	1	39	1:20
4	25	5	HFIP	-30	18	35 ^d	1:19
5	25	5	CH ₂ Cl ₂ /HFIP (1:1)	21	1	36	1:12
6	25	5	CHCl ₃ /HFIP (1:1)	21	1	40	1:13
7	25	5	THF/HFIP (1:1)	21	1	0	-
8	25	5	CH ₂ Cl ₂ /HFIP (1:4)	21	18	59	1:9,0
9	25	5	CH ₂ Cl ₂ /HFIP (1:10)	21	18	74	1:9,2
10	25	5	CH ₂ Cl ₂ /HFIP (1:20)	21	18	61	1:7,6
11	25	5	CH ₂ Cl ₂	21	18	54	1:8,0
12	25	5	CH ₂ Cl ₂ /HFIP (1:10)	0	18	57	1:12
13	25	0	CH ₂ Cl ₂ /HFIP (1:10)	21	18	65	1:8,7
14	25	5	CH ₂ Cl ₂ /HFIP (1:10)	21	1	54	1:9,0
15	25	0	CH ₂ Cl ₂ /HFIP (1:10)	21	1	0	-

^a Produit isolé sous forme d'un mélange inséparable des isomères *ortho* et *para*.

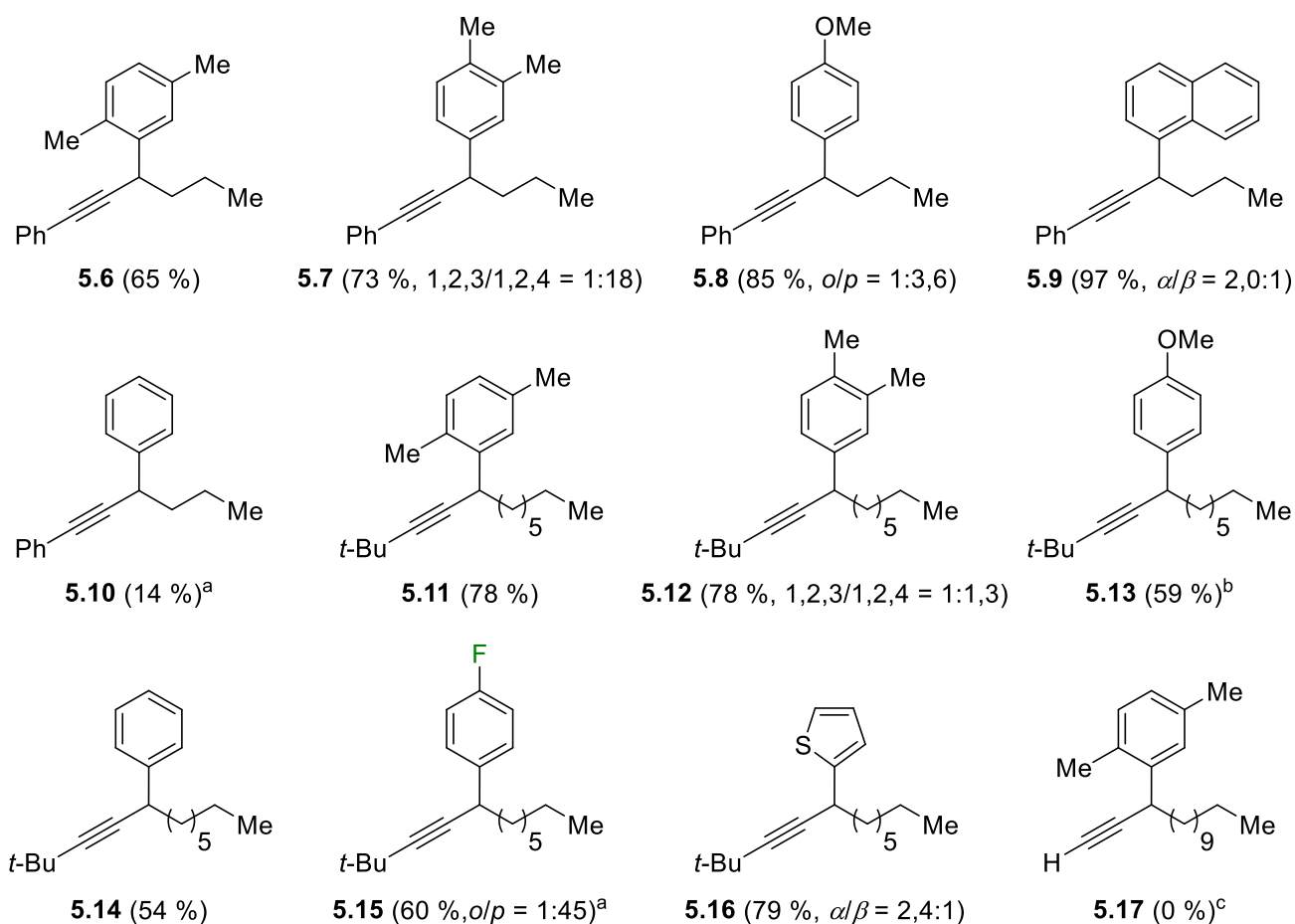
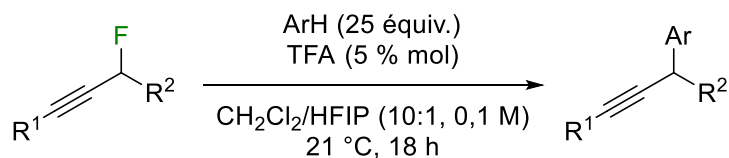
^b Ratio déterminé par RMN ¹H en comparant l'intégration des protons propargyliques.

^c Correspond à la quantité de toluène dans le mélange de solvant.

^d Conversion incomplète de **5.1** estimée à 90 % par RMN ¹H.

Maintenant que nous détenons un système optimal pour la réaction de Friedel-Crafts du fluorure propargylique **5.1**, nous souhaitons étudier l'étendue de la réaction, autant en

termes de fluorures propargyliques que de nucléophiles aromatiques (**Schéma 5.8**). Dans un premier temps, nous avons employé **5.1** avec une série de nucléophiles aromatiques aux propriétés électroniques variées. D'abord, deux isomères du xylène ont mené à **5.6** et **5.7** dans des rendements similaires à ce qui avait été obtenu pour le toluène. L'utilisation de



^a Un mélange ArH/HFIP (3:1) a été employé comme solvant.

^b Un mélange CH₂Cl₂/HFIP (3:1) a été employé comme solvant

^c Aucune conversion n'est observée, même à 60 °C.

Schéma 5.8. Réaction de Friedel-Crafts de quelques fluorures propargyliques avec une variété de nucléophiles aromatiques.

l'anisole et du naphthalène auront pour leur part permis la préparation de **5.8** et **5.9** dans de très bons rendements. L'emploi du benzène, un nucléophile plus faible, s'est cependant avéré nettement plus problématique, où même en s'en servant comme co-solvant seul un rendement de 14 % de **5.10** a pu être obtenu. En effet, ici, et ce malgré le large excès de benzène, ce sont les noyaux aromatiques de **5.1** et **5.10** qui agissaient préférentiellement comme nucléophiles. Lorsque nous sommes passés à l'utilisation du fluorure propargylique **5.2**, nous avons encore une fois obtenu de bons résultats avec les isomères du xylène et l'anisole pour donner les (1-alkylprop-2-ynyl)arènes **5.11-5.13**. Même le benzène a produit un rendement acceptable de **5.14** – l'absence d'un aryle dans le fluorure de départ limite vraisemblablement la portée des réactions secondaires. Pour ce qui est du fluorobenzène, il a fallu s'en servir comme co-solvant pour finalement isoler **5.15** dans un rendement de 60 %. Nous sommes également parvenus à employer avec succès un nucléophile hétéroaromatique, le thiophène, menant du coup au (1-alkylprop-2-ynyl)arène **5.16**. La déception s'est toutefois fait sentir lorsque nous avons procédé à la réaction de Friedel-Crafts du fluorure propargylique **5.3**, lequel présente un alcyne terminal. Même en chauffant le mélange réactionnel à 60 °C, le fluorure est toujours demeuré intact. Nous avons toutefois mis au point une stratégie en deux étapes pour la préparation de **5.17** (Schéma 5.9). En effet, le fluorure propargylique **5.4**, qui lui possède un groupement triméthylsilyle au bout de l'alcyne, peut être engagé dans une réaction de Friedel-Crafts avec le *p*-xylène à 60 °C pour former le produit **5.18**. Cependant, les fluorures générés au cours de la réaction sont responsables d'une perte partielle du groupement silylé. Un traitement avec une source de fluorures permet de compléter cette protodésilylation et d'isoler **5.17** dans un rendement de 79 % sur deux étapes.

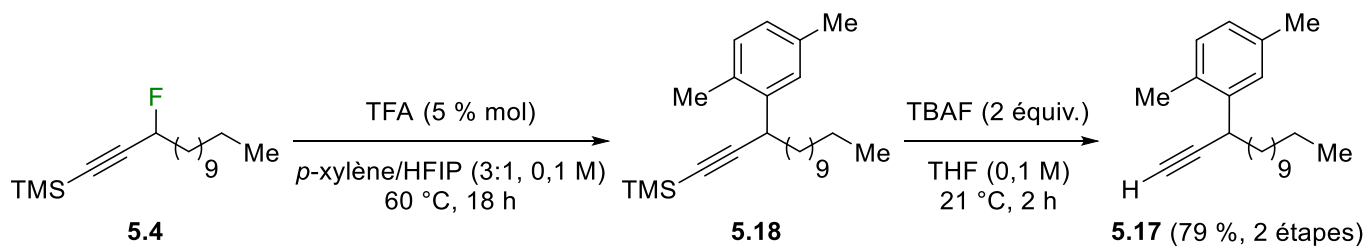


Schéma 5.9. Séquence de réaction de Friedel-Crafts et de protodésilylation de **5.4**.

Maintenant que nous avons montré que la réaction de Friedel-Crafts permise par les liaisons hydrogène était possible pour les fluorures propargyliques α -alkylés, nous étions intrigués à savoir si la transformation serait réalisable pour des substrats dépourvus de cette chaîne alkyle, soit les fluorures propargyliques primaires. Pour ce faire, nous avons d'abord dû préparer le fluorure propargylique **5.20** via la déoxofluoruration de l'alcool propargylique **5.19**, lui-même préparé à partir du 1-décyne et du formaldéhyde (**Schéma 5.10a**). Par la suite, la réaction de Friedel-Crafts s'est malheureusement révélée un échec : même en chauffant à 60 °C en effectuant la réaction dans le HFIP, nous n'avons jamais observé la formation de **5.21** ou même quelque réaction que ce soit (**Schéma 5.10b**).

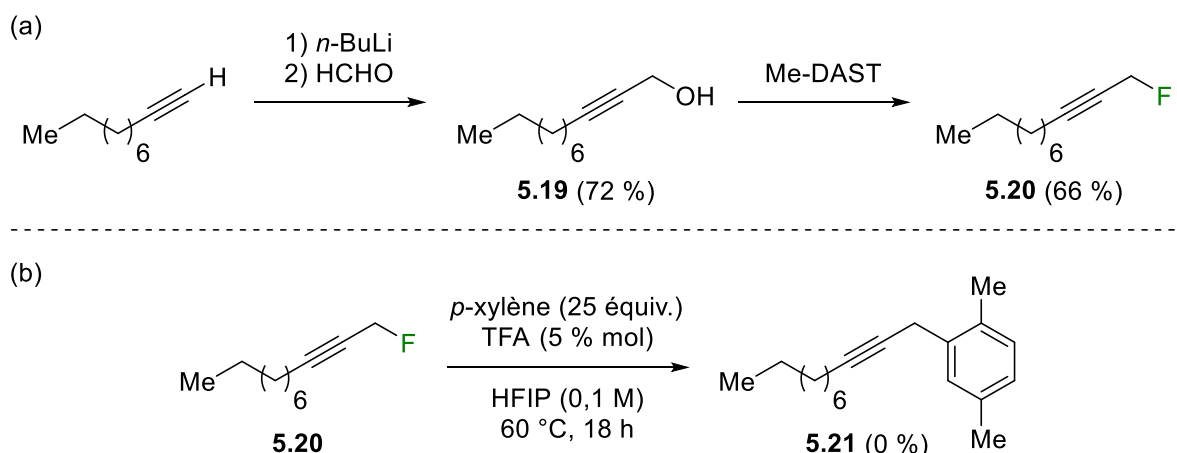


Schéma 5.10. Synthèse et réactivité d'un fluorure propargylique primaire.

Nous avons également souhaité étudier la réactivité de fluorures doublement activés, que ce soit par la présence d'un deuxième alcyne ou encore d'un cycle aromatique. Pour cette raison, nous avons d'abord procédé à la synthèse du fluorure bispropargylique symétrique **5.23**. Cette fois-ci, nous avons préparé l'alcool intermédiaire **5.22** par une méthode différente, soit la double addition d'un acétylénure de lithium sur le formate d'éthyle (**Schéma 5.11a**). Ici, la réaction de Friedel-Crafts s'est produite dans les conditions standards pour fournir le produit d'arylation **5.24** dans un rendement de 52 % (**Schéma 5.11b**).

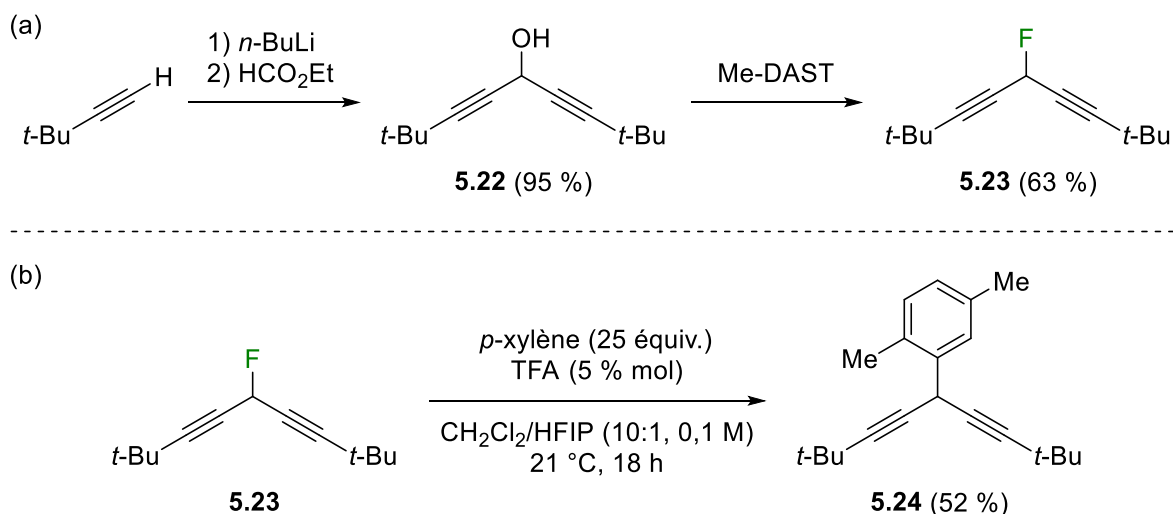


Schéma 5.11. Synthèse et réactivité d'un fluorure bispropargylique.

L'étude de la réactivité du fluorure à la fois propargylique et benzylique **5.26** a été dramatiquement compliquée par son manque de stabilité. La préparation de l'alcool **5.25** se fait sans encombre, mais **5.26** ne peut pas être purifié par chromatographie sur gel de silice, car il s'y décompose (**Schéma 5.12a**). Nous avons finalement établi qu'il serait possible de tenter une réaction de Friedel-Crafts directement sur le mélange réactionnel brut. Cependant, même dans les conditions les plus douces que nous ayons tentées, soit sans TFA avec un mélange 30:1 de dichlorométhane et de HFIP comme solvant, **5.26** persiste à se décomposer sans mener à la formation du produit d'arylation **5.27** (**Schéma 5.12b**).

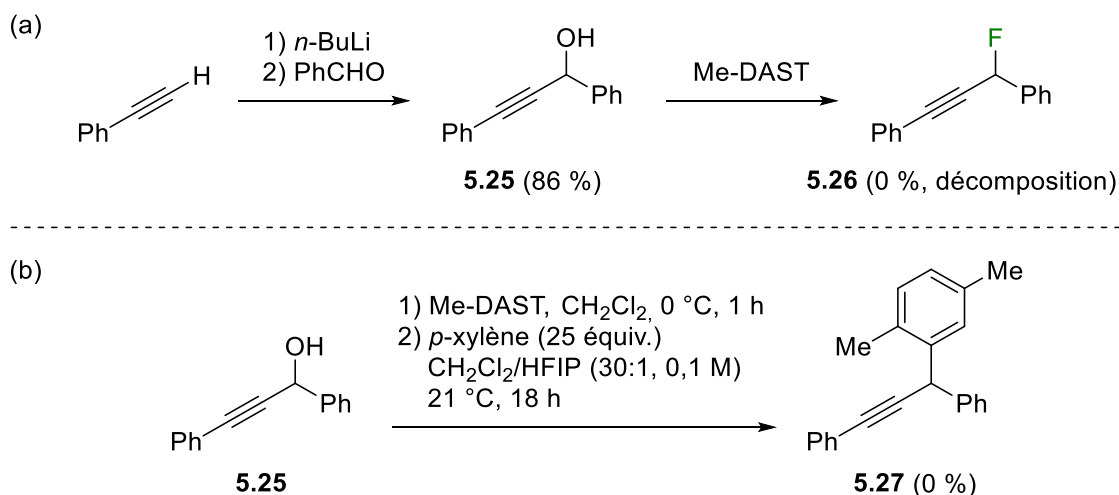


Schéma 5.12. Synthèse et réactivité d'un fluorure propargylique et benzylique.

Enfin, concernant le mécanisme de la réaction, le fait que fluorure propargylique primaire **5.20** se soit montré non réactif corrobore notre supposition que la réaction procède vraisemblablement par l'intermédiaire d'un carbocation, comme c'est le cas pour les fluorures benzyliques.³⁰ En effet, le carbocation propargylique primaire résultant du bris du lien C-F est probablement trop haut en énergie pour que l'ionisation ait bel et bien lieu, d'où l'absence de réactivité dans notre système. Ceci dit, encore une fois en analogie avec la chimie des fluorures benzyliques, le TFA, qui est le meilleur donneur de liaisons hydrogène initialement présent dans le milieu, catalyserait l'abstraction des premiers fluorures.⁹⁹ L'étape de substitution électrophile aromatique serait ensuite responsable de la formation du (1-alkylprop-2-ynyl)arène attendu, mais aussi d'une molécule de HF. Par la suite, comme le HF est un donneur de liaisons hydrogène supérieur au TFA, celui-ci prendrait le relais afin de catalyser la réaction encore plus rapidement, faisant de la transformation un processus autocatalytique (**Schéma 5.13**).

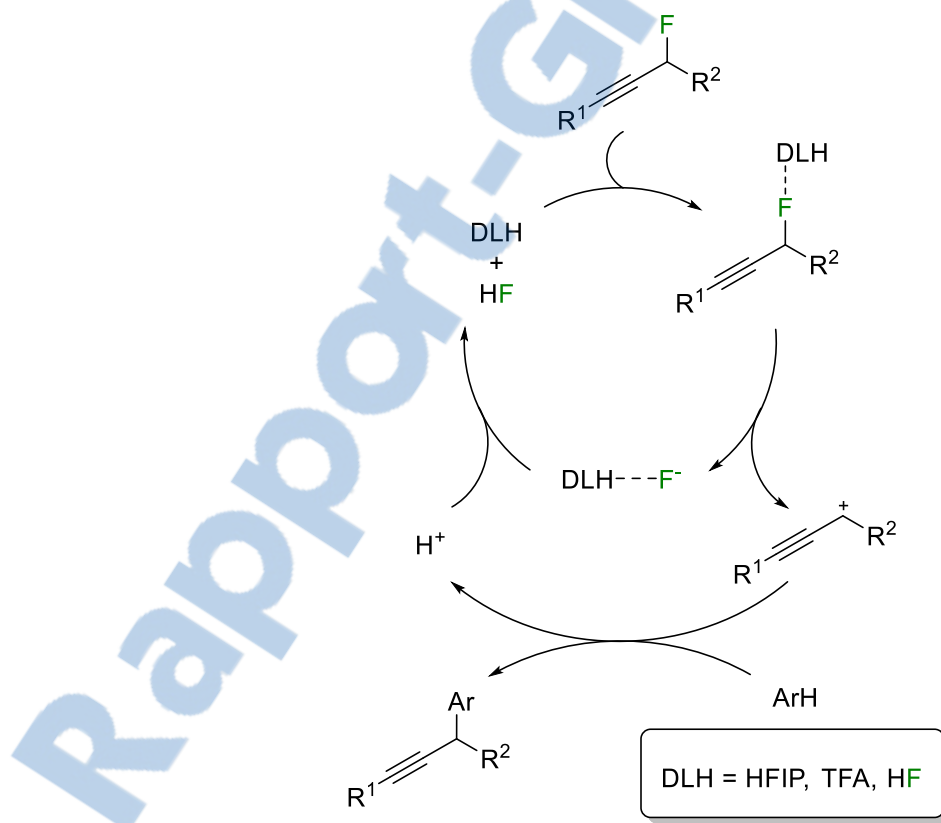
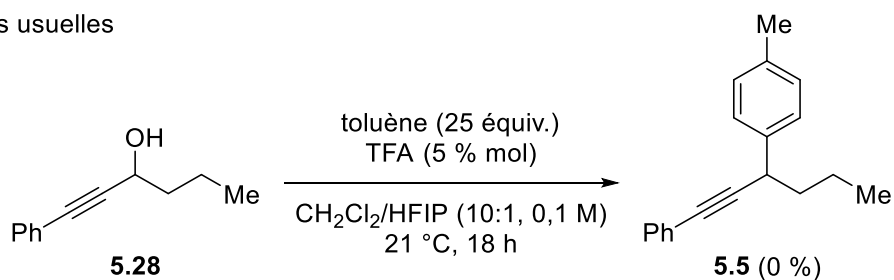


Schéma 5.13. Mécanisme proposé pour la réaction de Friedel-Crafts des fluorures propargyliques permise par les liaisons hydrogène.

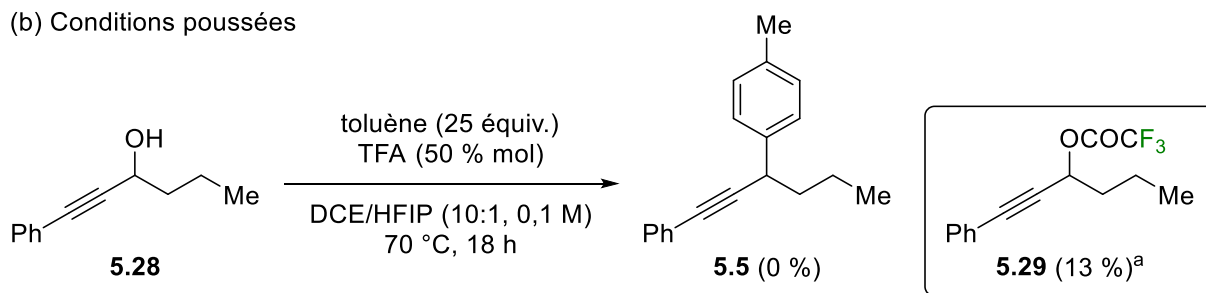
5.2.2 Réactivité d'autres substrats propargyliques

Par la suite, nous avons souhaité étudier le comportement d'autres substrats propargyliques dans notre système pour voir s'il était sélectif envers l'activation du lien C-F. Nous avons d'abord souhaité effectuer cette comparaison avec un meilleur accepteur de liaisons hydrogène, soit l'alcool propargylique **5.28**, lui-même précurseur du fluorure propargylique **5.1** (voir **Schéma 5.7**, p. 186). Le produit s'est cependant montré nullement réactif dans les conditions usuelles (**Schéma 5.14a**). Nous n'avons jamais observé le produit d'arylation **5.5**, même en chauffant à 70 °C et en décuplant la quantité de TFA. En fait, seul le produit d'estérification **5.29** s'est alors formé (**Schéma 5.14b**). À ce stade-ci, cette totale absence de réactivité de **5.28** n'est pas réellement comprise. Notre hypothèse est que **5.28** pourrait être protégé par un vaste réseau de liaisons hydrogène avec le HFIP²¹⁸ et/ou le TFA, sachant qu'un alcool peut simultanément agir à titre de donneur et d'accepteur.

(a) Conditions usuelles



(b) Conditions poussées



^a Rendement estimé par RMN ¹H avec le 1,4-diméthoxybenzène comme étalon interne.

Schéma 5.14. Vérification de la réactivité d'un alcool propargylique dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts permise par les liaisons hydrogène.

²¹⁸ Pour des exemples de complexes liés au HFIP par le biais de liaisons hydrogène, voir : (a) Berrien, J.-F.; Ourévitch, M.; Morgant, G.; Ghermani, N. E.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine. Chem.* **2007**, *128*, 839; (b) Berkessel, A.; Adrio, J. A.; Hüttenhain, D.; Neudörfl, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8421.

Après coup, notre attention s'est portée sur des analogues des fluorures propargyliques où le fluor est remplacé par un meilleur groupement partant. La première substitution que nous avons explorée est celle par un chlore. La préparation du chlorure propargylique **5.29** a été réalisée dans les conditions classiques de la réaction d'Appel puisque son alternative basée sur le XtalFluor-E développée par notre groupe²¹⁹ n'a pas su fournir le produit attendu (**Schéma 5.15a**). Encore une fois, aucune réactivité n'a été observée dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts (**Schéma 5.15b**). Ce résultat laisse bien entendre que les liaisons hydrogène avec le fluor sont le facteur déterminant derrière le bris du lien C-F.

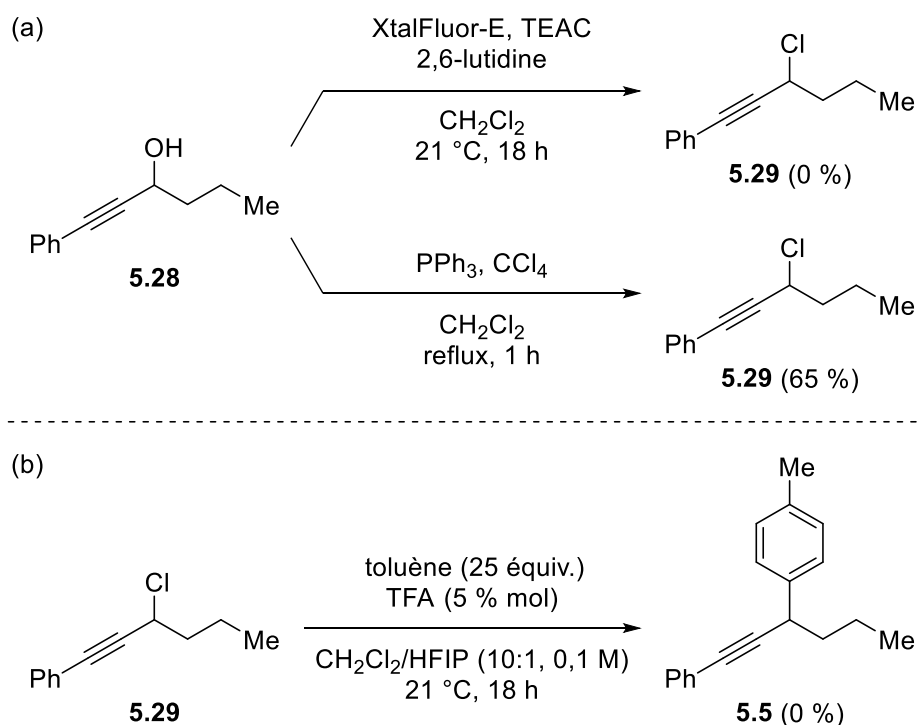


Schéma 5.15. Synthèse d'un chlorure propargylique et vérification de sa réactivité dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts permise par les liaisons hydrogène.

Nous nous sommes enfin intéressés au tosylate propargylique **5.30**. Sa synthèse s'est cependant avérée beaucoup plus complexe que ce à quoi nous nous attendions. Nos premiers essais se sont fait avec le chlorure de tosylyle, mais chacun d'entre eux s'est avéré un échec. À chaque fois, c'est la formation de l'éther issu de l'union de deux molécules de

²¹⁹ Pouliot, M.-F.; Mahé, O.; Hamel, J.-D.; Desroches, J.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5428.

5.30 qui prévalait. Nous avons finalement connu du succès lorsque nous avons plutôt eu recours à l'anhydride *p*-toluènesulfonique à basse température. Après plusieurs tentatives, nous sommes finalement parvenus à isoler **5.30** dans un rendement de 40 % (**Schéma 5.16a**). Le produit est excessivement sensible et prompt à la décomposition spontanée. Ainsi, il ne faut pas s'étonner d'apprendre que le produit se décompose en quelques secondes lorsqu'on l'expose aux conditions de la réaction de Friedel-Crafts. En fait, même en omettant le HFIP, le produit d'arylation **5.5** n'a pu être isolé que dans un rendement de 29 %, car les réactions de polymérisation et d'élimination dominent encore (**Schéma 5.16b**).

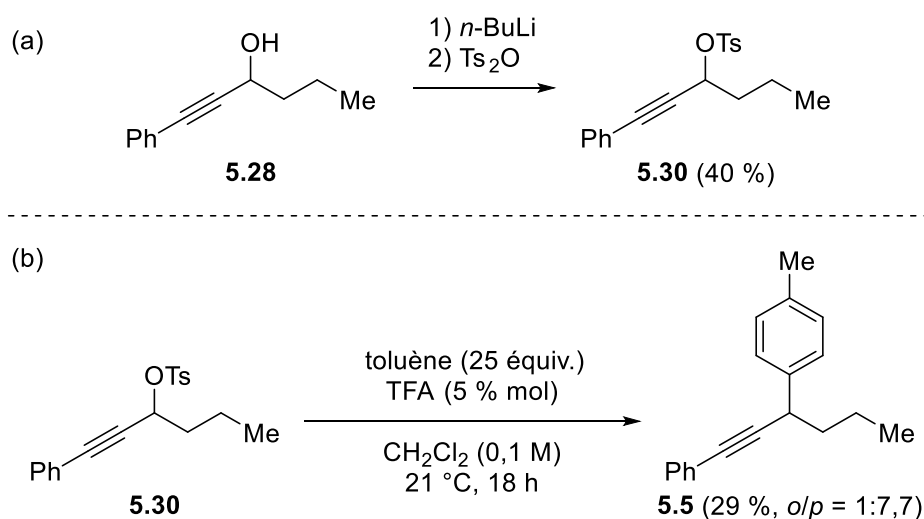


Schéma 5.16. Synthèse d'un tosylate propargylique et vérification de sa réactivité dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts permise par les liaisons hydrogène.

Enfin, en tout début de projet, nous nous questionnions à savoir s'il serait possible d'éviter l'étape de fluoration et de procéder directement à l'arylation des alcools propargyliques en effectuant l'ionisation par une autre méthode, qui ne nécessiterait toutefois ni l'emploi d'un acide ni celui d'un catalyseur métallique (voir **Schéma 5.4**, p. 183). Dans le cas des alcools benzyliques, cela a été montré possible via la formation *in situ* d'éthers activés avec le XtalFluor-E, permettant ainsi la synthèse de di- et triarylméthanés,²²⁰ et nous avons bon espoir que cette réactivité puisse être étendue aux alcools propargyliques. Ultimement, la

²²⁰ Desroches, J.; Champagne, P. A.; Benhassine, Y.; Paquin, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2243.

réaction s'est avérée possible pour les substrats primaires et secondaires (**Schéma 5.17**). Toutefois, malgré une certaine optimisation, nous ne sommes jamais parvenus à des rendements excédant la barre des 50 %. Remarquons ici cependant que nous nous contentions de l'utilisation de 5 équivalents du nucléophile aromatique plutôt que des 25 équivalents normalement requis pour l'arylation des fluorures propargyliques (voir **Schéma 5.8**, p. 189).

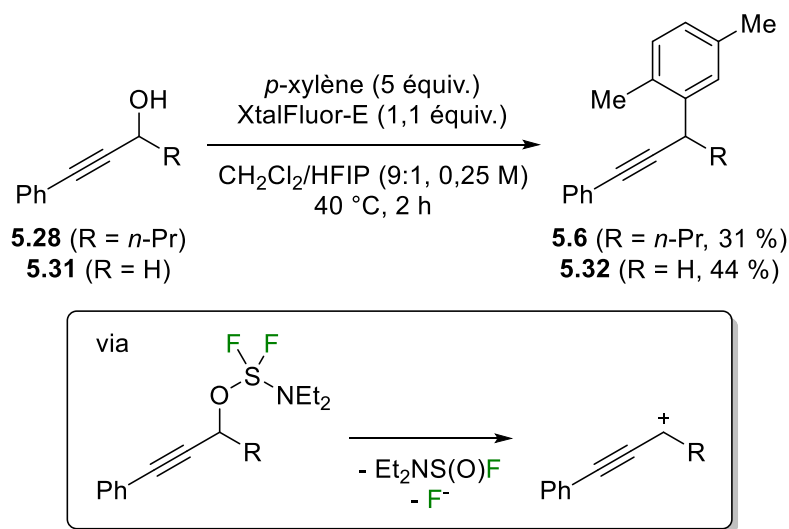


Schéma 5.17. Arylation directe des alcools propargyliques à l'aide du XtalFluor-E.

5.3 Conclusion

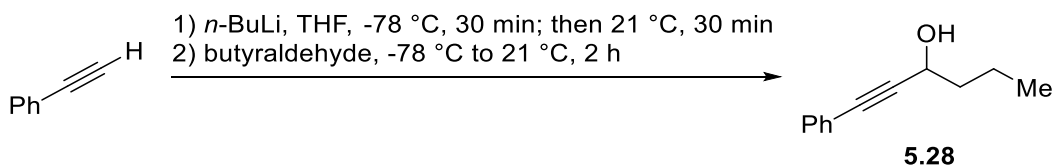
Dans ce chapitre, nous avons développé la toute première fonctionnalisation des monofluorures propargyliques par bris du lien C-F. Plus spécifiquement, nous avons ici exploité les liaisons hydrogène pour permettre l'activation du lien C-F des fluorures propargyliques secondaires. Le carbocation résultant de cette activation a été trappé par des nucléophiles aromatiques dans ce qui est essentiellement une réaction de propargylation de Friedel-Crafts pour accéder aux (1-alkylprop-2-ynyl)arènes. Un très large excès du nucléophile aromatique s'est cependant montré nécessaire pour contrôler la réactivité. La réaction ne présente donc pas un potentiel synthétique particulièrement fort, mais il s'agit néanmoins d'une belle démonstration de la possibilité de rompre le lien simple le plus fort de la chimie organique par le biais d'interactions faibles. Reste maintenant à voir si le système peut être généralisé à d'autres substrats, les fluorures allyliques par exemple.

5.4 Partie expérimentale

5.4.1 Commentaires généraux

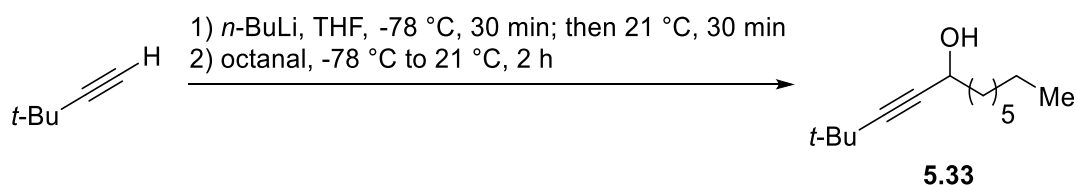
All reactions were carried out under an argon atmosphere. THF, CH₂Cl₂ and toluene were purified using a Vacuum Atmospheres Inc. solvent purification system. All other commercially available compounds were used as received. Thin-layer chromatography (TLC) analysis of reaction mixtures was performed using Silicycle silica gel 60 Å F254 TLC plates, and visualized under UV or by staining with potassium permanganate. Flash column chromatography was carried out on Silicycle Silica Gel 60 Å, 230-400 mesh. ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra were recorded in CDCl₃ at room temperature using Agilent DD2 500 and Varian Inova 400 spectrometers. ¹H and ¹³C NMR chemical shifts are reported in ppm downfield of tetramethylsilane and are respectively referenced to tetramethylsilane (δ = 0.00 ppm) and chloroform (δ = 77.16 ppm). For ¹⁹F NMR, CFC1₃ is used as the external standard. Multiplicities are reported using the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, sext = sextet, m = multiplet, bs = broad signal. Low-resolution mass spectra were obtained on a Thermo Scientific ITQ 900 GC/MS. High-resolution mass spectra were obtained on a LC/MS–TOF Agilent 6210 using electrospray ionization (ESI) or atmospheric pressure photoionization (APPI). Infrared spectra were recorded using a Thermo Scientific Nicolet 380 FT-IR spectrometer. Melting points were recorded on a Stanford Research System OptiMelt capillary melting point apparatus and are uncorrected.

5.4.2 Synthèse des alcools propargyliques

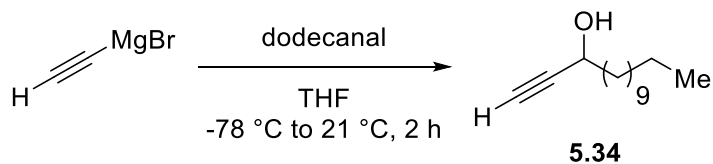


1-Phenylhex-1-yn-3-ol (5.28). To a -78 °C solution of phenylacetylene (4.0 mL, 36.4 mmol) in THF (120 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 16.0 mL, 40.0 mmol) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to -78 °C and butyraldehyde (3.93 mL, 43.7 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated

NaHCO₃ was added. The mixture was extracted with Et₂O (3x), washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (5.70 g, 90%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 80% CH₂Cl₂/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²²¹



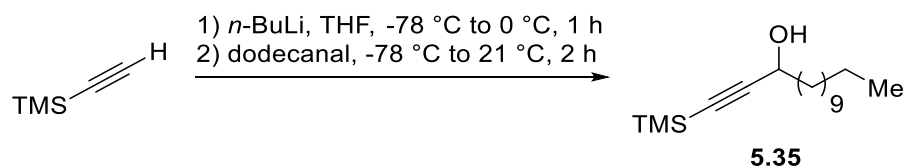
2,2-Dimethyldodec-3-yn-5-ol (5.33). To a -78 °C solution of 3,3-dimethyl-1-butyne (0.75 mL, 6.09 mmol) in THF (20 mL) was added *n*-BuLi (1.9 M in hexanes, 3.20 mL, 6.09 mmol) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to -78 °C and octanal (1.05 mL, 6.70 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, after which saturated NaHCO₃ was added. The mixture was extracted with Et₂O (3x), washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (793 mg, 62%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3317, 2924, 2856, 2238, 1457, 1362, 1263, 1204, 1015, 751 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (q, 1H, *J* = 6.2 Hz), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 8H), 1.22 (s, 9H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 93.9, 79.9, 62.9, 38.4, 31.9, 31.2, 29.36, 29.35, 27.5, 25.3, 22.8, 14.3; HRMS-ESI calcd for C₁₄H₂₆NaO [M+Na]⁺ 233.1876; found 233.1875.



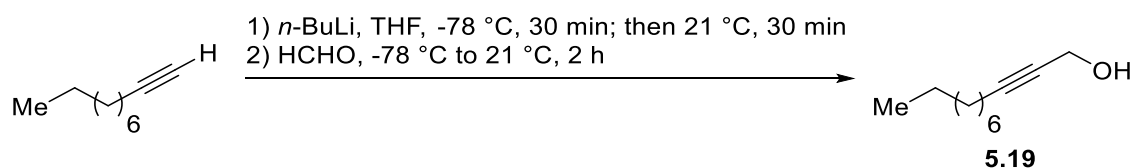
Tetradec-1-yn-3-ol (5.34). To a -78 °C solution of dodecyl aldehyde (380 mg, 2.06 mmol) in THF (6 mL) was added ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 3.75 mL, 1.87 mmol) and the mixture was allowed to reach room temperature over 2 hours, after which

²²¹ Gudla, V.; Balamurugan, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9919.

saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (198 mg, 50%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% EtOAc /hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²²²



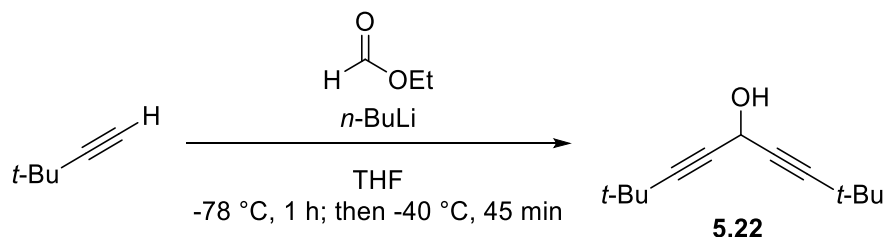
1-(Trimethylsilyl)tetradec-1-yn-3-ol (5.35). To a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ solution of trimethylsilylacetylene (231 μL , 1.67 mmol) in THF (5 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 0.67 mL, 1.67 mmol) and the mixture was brought to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 1 hour. The solution was brought back to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and dodecyl aldehyde (280 mg, 1.52 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NH_4Cl was added. The mixture was extracted with EtOAc (2x), washed with water (1x) and brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (287 mg, 61%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% EtOAc /hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²²²



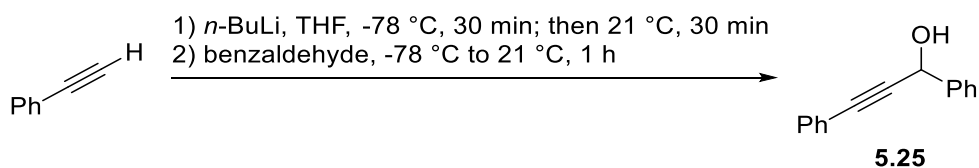
Undec-2-yn-1-ol (5.19). To a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ solution of 1-decyne (1.59 mL, 8.80 mmol) in THF (27 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 3.5 mL, 8.80 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and paraformaldehyde (240 mg, 8.00 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.07 g, 80%) was

²²² Shiina, I.; Umezaki, Y.; Kuroda, N.; Iizumi, T.; Nagai, S.; Katoh, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4885.

isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²²³



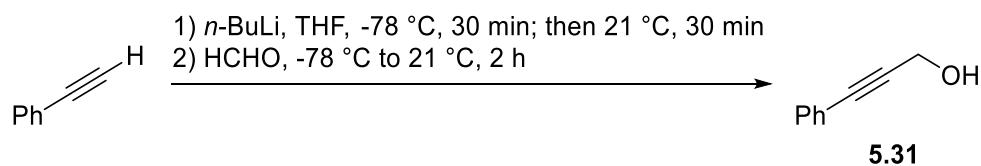
2,2,8,8-Tetramethylnona-3,6-diyne-5-ol (5.22). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of 3,3-dimethyl-1-butyne (0.76 mL, 6.18 mmol) in THF (20 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.47 mL, 6.18 mmol), followed by ethyl formate (166 μL , 2.06 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 hour, and then at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 45 minutes. Water was added and the mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (376 mg, 95%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. mp $78\text{--}80\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3329, 2968, 2240, 1457, 1287, 1259, 1043, 962, 850, 682\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.08 (s, 1H), 2.00 (bs, 1H), 1.22 (s, 18H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 92.9, 76.9, 52.7, 30.8, 27.5; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ - [\text{H}_2\text{O}]$ 175.1481; found 175.1475.



1,3-Diphenylprop-2-yn-1-ol (5.25). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of phenylacetylene (0.60 mL, 5.50 mmol) in THF (17 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.2 mL, 5.50 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and benzaldehyde (0.51 mL, 5.00 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x),

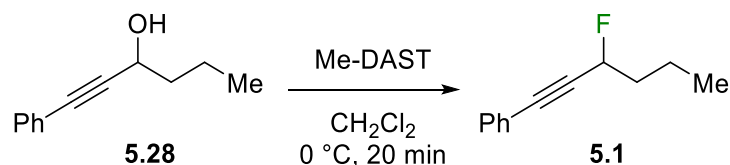
²²³ Lin, L.; Zhao, Q.; Li, A.-N.; Ren, F.; Yang, F.; Wang, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3663.

dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (893 mg, 86%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²²⁴



3-Phenylprop-2-yn-1-ol (5.31). To a -78 °C solution of phenylacetylene (0.90 mL, 8.20 mmol) in THF (20 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 3.3 mL, 8.20 mmol) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to -78 °C and paraformaldehyde (224 mg, 7.45 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO₃ was added. The mixture was extracted with Et₂O (3x), washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (861 mg, 87%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 20% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²²⁵

5.4.3 Synthèse des fluorures propargyliques

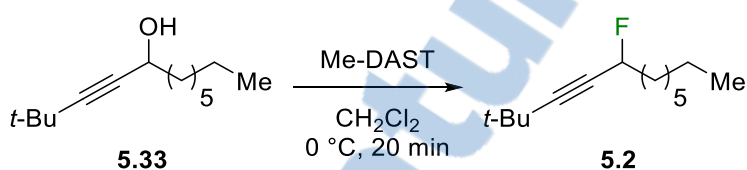


(3-Fluorohex-1-ynyl)benzene (5.1). To a 0 °C solution of propargylic alcohol **5.28** (287 mg, 1.65 mmol) in CH₂Cl₂ (33 mL) was added Me-DAST (193 μL, 1.98 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 20 minutes. Saturated NaHCO₃ was added. The mixture was stirred until no more gas evolved, then extracted with CH₂Cl₂ (2x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (200 mg, 69%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using hexanes. After chromatography, the product-containing fractions were filtered over cotton wool prior to evaporation into a

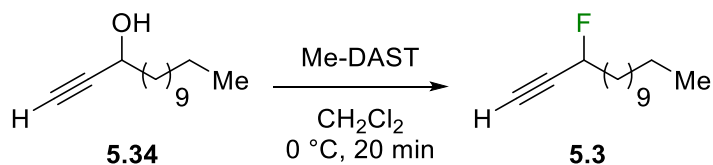
²²⁴ Koyuncu, H.; Dogan, Ö. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3477.

²²⁵ Park, S. B.; Alper, H. *Chem. Commun.* **2004**, 1306.

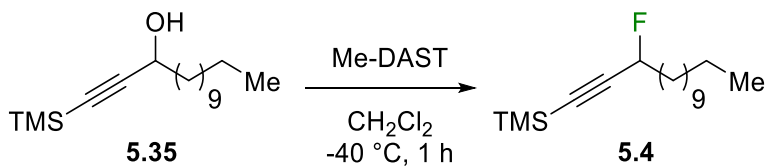
polypropylene tube, and then stored in the freezer to ensure proper stability. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2961, 2875, 2233, 1490, 1347, 982, 927, 835, 754, 689 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.45 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 5.33 (dt, 1H, $J = 48.7, 6.3 \text{ Hz}$), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.00 (t, 3H, $J = 7.4 \text{ Hz}$); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -172.1 (ddd, 1F, $J = 48.2, 21.5, 19.1 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 132.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9 \text{ Hz}$), 129.0, 128.5, 122.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.9 \text{ Hz}$), 88.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.5 \text{ Hz}$), 85.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 25.4 \text{ Hz}$), 83.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 166 \text{ Hz}$), 38.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.4 \text{ Hz}$), 18.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.2 \text{ Hz}$), 13.8; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 177.1074; found 177.1098.



5-Fluoro-2,2-dimethyldodec-3-yne (5.2). To a 0°C solution of propargylic alcohol **5.33** (265 mg, 1.26 mmol) in CH_2Cl_2 (6.3 mL) was added Me-DAST (147 μL , 1.51 mmol) and the mixture was stirred at 0°C for 20 minutes. Saturated NaHCO_3 was added. The mixture was stirred until no more gas evolved, then extracted with CH_2Cl_2 (2x), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (224 mg, 84%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. After chromatography, the product-containing fractions were filtered over cotton wool prior to evaporation into a polypropylene tube, and then stored in the freezer to ensure proper stability. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2925, 2859, 2243, 1459, 1363, 1348, 1265, 1205, 992, 914 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.07 (dt, 1H, $J = 49.0, 6.4 \text{ Hz}$), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 8H), 1.23 (s, 9H), 0.89 (t, 3H, $J = 6.7 \text{ Hz}$); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -170.1 (dt, 1F, $J = 48.8, 20.2 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 97.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.4 \text{ Hz}$), 83.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 165 \text{ Hz}$), 75.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.0 \text{ Hz}$), 36.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.5 \text{ Hz}$), 31.9, 30.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.7 \text{ Hz}$), 29.3, 29.2, 27.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9 \text{ Hz}$), 24.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.2 \text{ Hz}$), 22.8, 14.3; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 235.1833; found 235.1839.

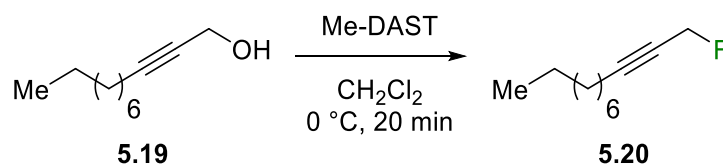


3-Fluorotetradec-1-yne (5.3). To a 0 °C solution of propargylic alcohol **5.34** (198 mg, 0.943 mmol) in CH₂Cl₂ (4.7 mL) was added Me-DAST (110 μL, 1.13 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 20 minutes. Saturated NaHCO₃ was added. The mixture was stirred until no more gas evolved, then extracted with CH₂Cl₂ (2x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (95 mg, 48%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. After chromatography, the product-containing fractions were filtered over cotton wool prior to evaporation into a polypropylene tube, and then stored in the freezer to ensure proper stability. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3310, 2922, 2853, 2127, 1466, 1344, 1126, 1058, 996, 671 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.08 (dtd, 1H, $J = 48.3, 6.4, 2.1 \text{ Hz}$), 2.66 (dd, 1H, $J = 5.5, 2.1 \text{ Hz}$), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 16H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -175.0 (dtd, 1F, $J = 48.4, 20.7, 5.2 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 82.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 167 \text{ Hz}$), 80.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.1 \text{ Hz}$), 76.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.5 \text{ Hz}$), 35.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.2 \text{ Hz}$), 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.3, 29.2, 24.51, 24.48, 22.8, 14.3; HRMS-ESI calcd for C₁₄H₂₅ [M+H]⁺ 193.1951; found 193.1960.

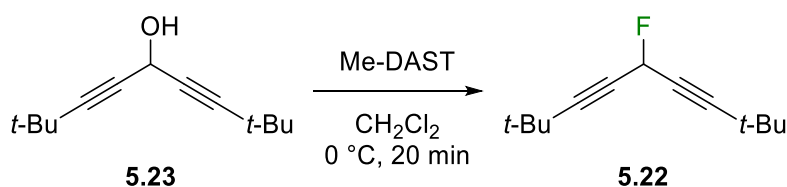


(3-Fluorotetradec-1-ynyl)trimethylsilane (5.4). To a -40 °C solution of propargylic alcohol **5.35** (189 mg, 0.669 mmol) in CH₂Cl₂ (3.3 mL) was added Me-DAST (78 μL, 0.803 mmol) and the mixture was stirred at -40 °C for 1 hour. Saturated NaHCO₃ was added. The mixture was brought to room temperature and stirred until no more gas evolved, then extracted with CH₂Cl₂ (2x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (95 mg, 48%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. After chromatography, the product-containing fractions were filtered over cotton wool prior to evaporation into a polypropylene tube, and then stored in the freezer to

ensure proper stability. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2954, 2923, 2853, 2181, 1466, 1342, 1250, 999, 841, 759 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.06 (dt, 1H, $J = 48.6, 6.4 \text{ Hz}$), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 16H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 0.19 (s, 9H); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -172.6 (dt, 1F, $J = 49.4, 20.7 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 102.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.3 \text{ Hz}$), 93.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.6 \text{ Hz}$), 83.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 166 \text{ Hz}$), 36.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.4 \text{ Hz}$), 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.2, 24.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.8 \text{ Hz}$), 22.8, 14.3, -0.2. HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{Si}$ $[\text{M-F}]^+$ 265.2346; found 265.2338.



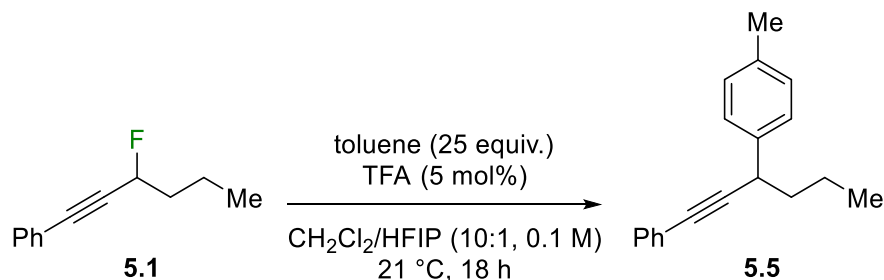
1-Fluoroundec-2-yne (5.20). To a 0°C solution of propargylic alcohol **5.19** (659 mg, 3.92 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added Me-DAST (459 μL , 4.70 mmol) and the mixture was stirred at 0°C for 20 minutes. Saturated NaHCO_3 was added. The mixture was stirred until no more gas evolved, then extracted with CH_2Cl_2 (2x), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (441 mg, 66%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. After chromatography, the product-containing fractions were filtered over cotton wool prior to evaporation into a polypropylene tube, and then stored in the freezer to ensure proper stability. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2924, 2855, 2306, 2234, 1458, 1372, 1148, 986, 909, 734 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.95 (dt, 2H, $J = 47.7, 2.2 \text{ Hz}$), 2.25 (qt, 2H, $J = 7.3, 2.2 \text{ Hz}$), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.7 \text{ Hz}$); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -212.0 (tt, 1F, $J = 46.8, 6.8 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 91.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.9 \text{ Hz}$), 74.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.9 \text{ Hz}$), 71.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 163 \text{ Hz}$), 32.0, 29.3, 29.2, 29.0, 28.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.8 \text{ Hz}$), 22.8, 18.9 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 14.3; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{F}_2$ $[\text{2M+H}]^+$ 341.3014; found 341.2992.



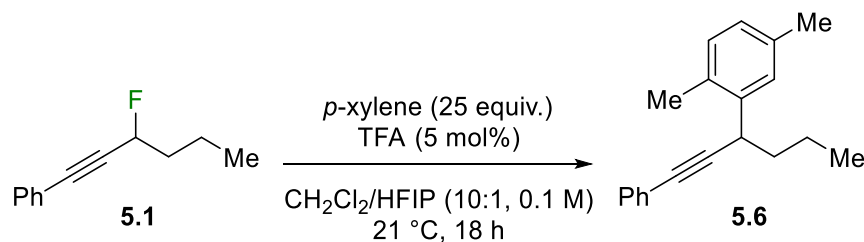
5-Fluoro-2,2,8,8-tetramethylnona-3,6-diyne (5.23). To a 0 °C solution of propargylic alcohol **5.22** (339 mg, 1.76 mmol) in CH₂Cl₂ (4.7 mL) was added Me-DAST (207 μL, 2.12 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 20 minutes. Saturated NaHCO₃ was added. The mixture was stirred until no more gas evolved, then extracted with CH₂Cl₂ (2x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (215 mg, 63%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. After chromatography, the product-containing fractions were filtered over cotton wool prior to evaporation into a polypropylene tube, and then stored in the freezer to ensure proper stability. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2970, 2870, 2245, 1456, 1316, 1262, 1038, 944, 851, 715 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (d, 1H, $J = 47.5 \text{ Hz}$), 1.24 (s, 18H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -154.7 (d, 1F, $J = 46.9 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 96.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.0 \text{ Hz}$), 73.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 29.4 \text{ Hz}$), 71.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 162 \text{ Hz}$), 30.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.5 \text{ Hz}$), 27.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.4 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for C₁₃H₂₀F [M+H]⁺ 195.1544; found 195.1552.

5.4.4 Réaction de Friedel-Crafts des fluorures propargyliques

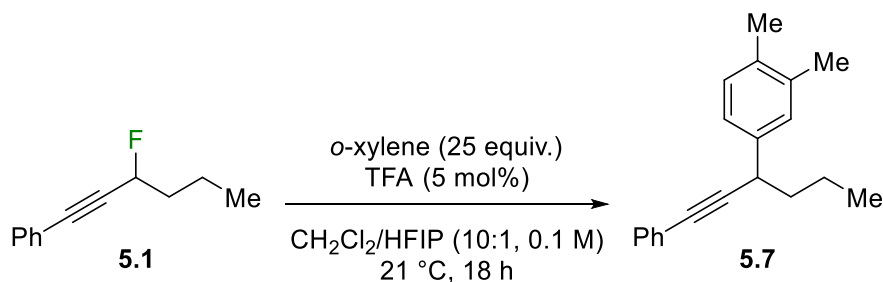
General procedure for the Friedel-Crafts reaction of propargylic fluorides: A solution of TFA in CH₂Cl₂ was prepared (10 times the amount required (*vide infra*), for convenience purposes only). The propargylic fluoride (1 equiv.) was then charged in a vial and dissolved in this TFA/CH₂Cl₂ solution (91% of the volume required for substrate concentration of 0.1 M, also resulting in 5 mol% of TFA). The arene nucleophile (25 equiv.) was added, followed by HFIP (9% of the volume required for substrate concentration of 0.1 M, resulting in a 10:1 mixture of CH₂Cl₂ and HFIP). The resulting solution was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and stirred until no more gas evolved. It was then extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*.



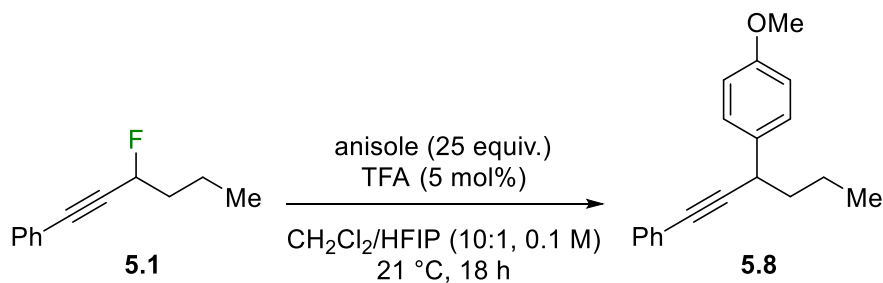
1-Methyl-4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)benzene (5.5). Following the general procedure for the Friedel-Crafts reaction on a 0.227 mmol scale of propargylic fluoride **5.1** and using toluene as the nucleophile, the desired product (41.5 mg, 74%, *o/p* = 1:9.2) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2957, 2925, 2871, 1686, 1599, 1450, 1281, 812, 754, 689 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, 0.11H, minor, J = 7.7 Hz) 7.44-7.42 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 4.89H), 7.14 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 4.04 (dd, 0.11H, minor, J = 9.1, 5.1 Hz), 3.81 (dd, 0.89H, major, J = 8.4, 6.1 Hz), 2.39 (s, 0.32H), 2.34 (s, 2.68H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 139.5, 136.3, 131.8, 130.6 (minor), 129.3, 128.3, 127.8, 127.7 (minor), 127.5, 126.7 (minor), 126.4 (minor), 124.0, 92.1, 83.1, 41.0, 39.4 (minor), 38.0, 34.7 (minor), 29.9 (minor), 21.2, 21.1 (minor), 20.8, 19.4 (minor), 14.0; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21} [\text{M}+\text{H}]^+$ 249.1638; found 249.1634.



1,4-Dimethyl-2-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)benzene (5.6). Following the general procedure for the Friedel-Crafts reaction on a 0.227 mmol scale of propargylic fluoride **5.1** and using *p*-xylene as the nucleophile, the desired product (35.3 mg, 65%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2955, 2926, 2870, 1691, 1598, 1489, 1442, 808, 753, 689 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 4.00 (dd, 1H, J = 9.3, 4.9 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.82-1.62 (m, 3H), 1.56-1.49 (m, 1H), 0.97 (t, 3H, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 140.4, 135.8, 131.78, 131.77, 130.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.4, 124.2, 92.3, 82.6, 39.5, 34.7, 21.3, 21.1, 19.0, 14.0; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23} [\text{M}+\text{H}]^+$ 263.1794; found 263.1793.

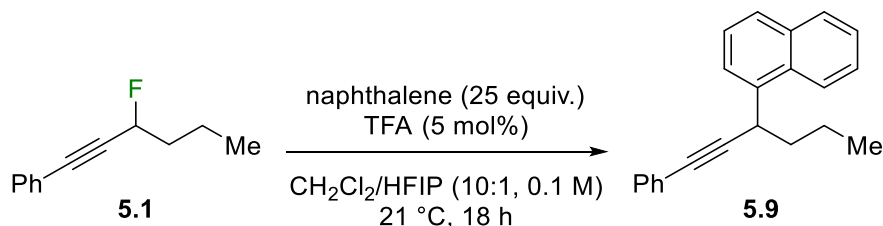


1,2-Dimethyl-4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)benzene (5.7). Following the general procedure for the Friedel-Crafts reaction on a 0.227 mmol scale of propargylic fluoride **5.1** and using *o*-xylene as the nucleophile, the desired product (43.3 mg, 73%, 1,2,3/1,2,4 = 1:18) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2958, 2928, 2871, 1681, 1604, 1449, 1236, 817, 755, 690 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 4.10 (dd, 0.05H, $J = 9.1, 5.1 \text{ Hz}$), 3.78 (dd, 0.94H, $J = 8.5, 6.1 \text{ Hz}$), 2.30 (s, 0.17H, minor), 2.28 (s, 0.16H, minor), 2.27 (s, 2.7H, major), 2.24 (s, 2.8H, major), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.0, 136.7, 135.0, 131.8, 129.8, 128.9, 128.3, 127.7, 125.0, 124.1, 92.2, 83.0, 41.0, 37.9, 20.9, 20.0, 19.5, 14.0; HRMS-ESI calcd for C₂₀H₂₃ [M+H]⁺ 263.1794; found 263.1790.

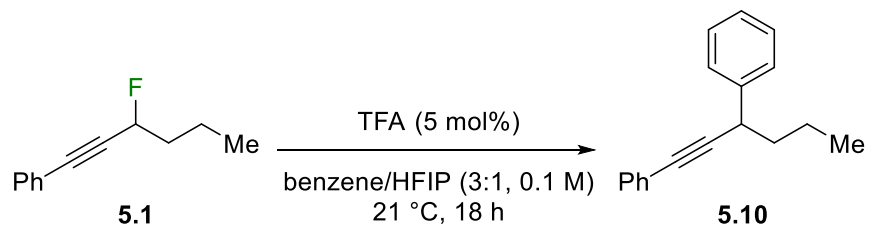


1-Methoxy-4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)benzene (5.8). Following the general procedure for the Friedel-Crafts reaction on a 0.227 mmol scale of propargylic fluoride **5.1** and using anisole as the nucleophile, the desired product (51.2 mg, 85%, *o/p* = 1:3.6) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 3% Et₂O/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2955, 2870, 1610, 1509, 1245, 1174, 1032, 827, 752, 689 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 0.20H, minor, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 1.71H, major, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.28 (m, 3H), 7.22 (t, 0.26H, minor, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 6.97 (t, 0.23H, minor, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 6.87 (d, 1.71H, major, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 4.33 (dd, 0.18H, minor, $J = 8.5, 5.4 \text{ Hz}$), 3.85 (s, 0.67H, minor),

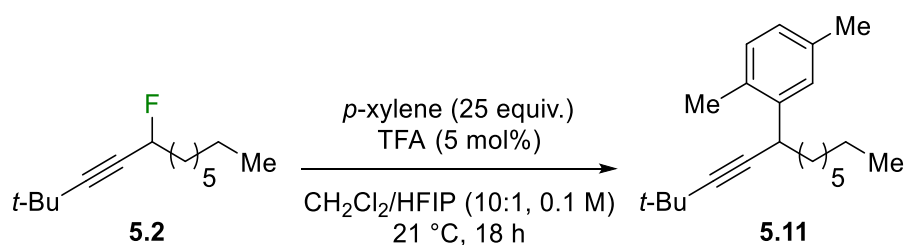
3.81-3.78 (m, 3.11H, major), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.59-1.42 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 156.3 (minor), 134.6, 131.79 (minor), 131.76, 130.8 (minor), 128.7 (minor), 128.6, 128.31, 128.29 (minor), 127.79, 127.77 (minor), 127.7 (minor), 124.2 (minor), 124.0, 120.8, 114.0, 110.5 (minor), 92.4 (minor), 92.2, 83.1, 82.5 (minor), 55.6 (minor), 55.4, 41.0, 39.1 (minor), 37.5, 31.4 (minor), 20.9 (minor), 20.7, 14.01 (minor), 13.98; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.1587; found 265.1584.



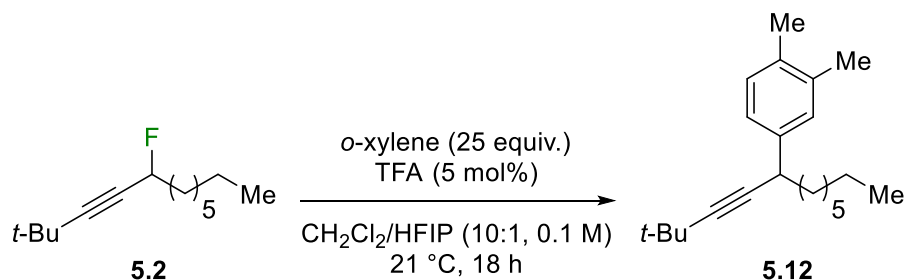
1-(1-Phenylhex-1-yn-3-yl)naphthalene (5.9). Following the general procedure for the Friedel-Crafts reaction on a 0.227 mmol scale of propargylic fluoride **5.1** and using naphthalene as the nucleophile, the desired product (62.7 mg, 97%, $\alpha/\beta = 2.0:1$) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3051$, 2927, 2869, 1596, 1508, 1441, 1016, 775, 752, 689 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, 0.66H, major, $J = 8.5$ Hz), 7.89-7.76 (m, 3.36H), 7.54 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 3H), 4.64 (dd, 0.66H, major, $J = 8.8, 5.3$ Hz), 4.02 (dd, 0.32H, minor, $J = 8.2, 6.2$ Hz), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 139.8, 138.1, 134.2, 133.6, 132.6, 131.82, 131.79, 130.8, 129.2, 128.4, 128.3, 127.89, 127.86, 127.8, 127.6, 126.2, 126.1, 126.0, 125.71, 125.68, 125.6, 125.3, 124.00, 123.95, 123.3, 92.0, 91.8 (minor), 83.6, 83.5 (minor), 40.7 (minor), 39.6, 38.5 (minor), 34.9, 21.2, 20.8 (minor), 14.0; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.1638; found 285.1640.



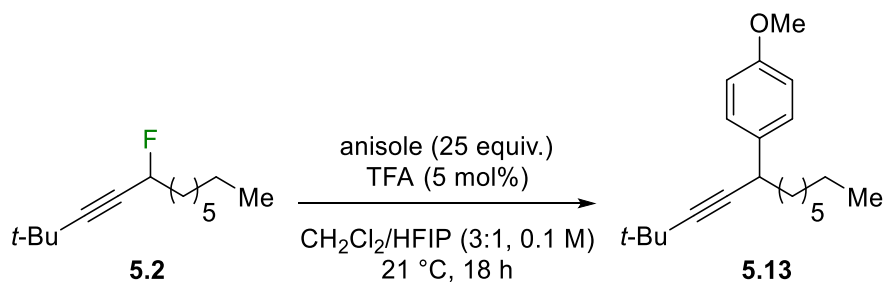
Hex-1-yne-1,3-diyl dibenzene (5.10). A solution of TFA (8.7 μL) in benzene (17.0 mL) was prepared. Propargylic fluoride **5.1** (40 mg, 0.277 mmol) was then charged in a vial and dissolved in this TFA/benzene solution (1.70 mL, resulting in 5 mol% of TFA). HFIP (0.57 mL, resulting in a 3:1 mixture of benzene and HFIP) was then added. The resulting solution was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with saturated NaHCO_3 and stirred until no more gas evolved. It was then extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (7.2 mg, 14%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2925, 2858, 2362, 2241, 1692, 1453, 1264, 988, 755, 691\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.41 (m, 4H), 7.33 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.29-7.23 (m, 4H), 3.85 (dd, 1H, $J = 8.4, 6.1$ Hz), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 142.5, 131.8, 128.6, 128.3, 127.8, 127.6, 126.8, 124.0, 91.8, 83.3, 77.4, 77.2, 76.9, 41.0, 38.3, 20.8, 14.0; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18} [\text{M}+\text{H}]^+$ 235.1481; found 235.1472.



2-(2,2-Dimethyldodec-3-yn-5-yl)-1,4-dimethylbenzene (5.11). Following the general procedure for the Friedel-Crafts reaction on a 0.188 mmol scale of propargylic fluoride **5.2** and using *p*-xylene as the nucleophile, the desired product (44.0 mg, 78%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2924, 2855, 1688, 1613, 1501, 1456, 1361, 1262, 1119, 807\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 3.70 (dd, 1H, $J = 8.8, 5.0$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.61-1.54 (m, 3H), 1.44-1.42 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 8H), 1.24 (s, 9H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 141.4, 135.5, 131.7, 130.3, 128.4, 127.0, 91.4, 80.7, 37.7, 34.4, 32.0, 31.5, 29.38, 29.36, 27.8, 27.6, 22.8, 21.3, 18.8, 14.3; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35} [\text{M}+\text{H}]^+$ 299.2733; found 299.2727.

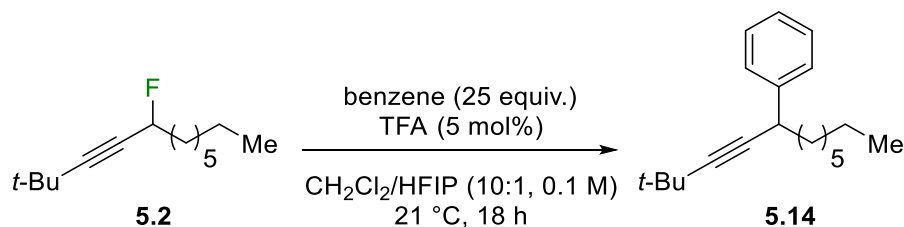


4-(2,2-Dimethyldodec-3-yn-5-yl)-1,2-dimethylbenzene (5.12). Following the general procedure for the Friedel-Crafts reaction on a 0.188 mmol scale of propargylic fluoride **5.2** and using *o*-xylene as the nucleophile, the desired product (43.6 mg, 78%, 1,2,3/1,2,4 = 1:1.3) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2923, 2855, 1685, 1455, 1361, 1263, 1203, 817, 779, 722 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 0.40H, minor, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.09-7.05 (m, 1.98H), 7.02 (d, 0.43H, minor, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 3.82 (dd, 0.41H, minor, $J = 9.0, 4.9 \text{ Hz}$), 3.50 (dd, 0.53H, major, $J = 8.1, 6.3 \text{ Hz}$), 2.28 (s, 1.27H, minor), 2.25 (s, 1.55H, major), 2.23 (s, 1.60H, major), 2.21 (s, 1.24H, minor), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 8H), 1.24 (s, 9H), 0.89-0.86 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.5, 141.0, 136.9, 136.4, 134.5, 133.5, 129.6, 128.9, 128.1, 125.62, 125.57, 124.8, 91.7, 91.5 (minor), 80.8 (minor), 80.5, 39.5, 37.8, 37.4, 34.8, 32.0, 31.55, 31.52, 29.41, 29.39, 29.37, 29.3, 27.8, 27.63, 27.61, 27.5, 22.8, 21.0, 20.0, 19.5, 14.9, 14.3; HRMS-ESI calcd for C₂₂H₃₄ [M+H]⁺ 299.2733; found 299.2709.

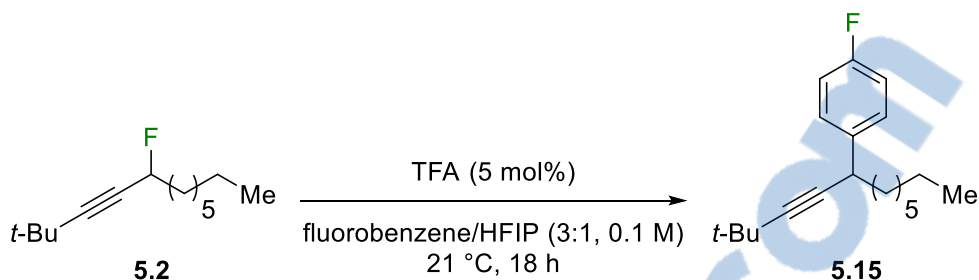


1-(2,2-Dimethyldodec-3-yn-5-yl)-4-methoxybenzene (5.13). A solution of TFA (7.2 μL) in CH₂Cl₂ (10.3 mL) was prepared. Propargylic fluoride **5.2** (40 mg, 0.188 mmol) was then charged in a vial and dissolved in this TFA/CH₂Cl₂ solution (1.70 mL, resulting in 5 mol% of TFA). Anisole (0.51 mL, 4.71 mmol) was added, followed by HFIP (0.35 mL, resulting in a 3:1 mixture of CH₂Cl₂ and HFIP). The resulting solution was stirred at room

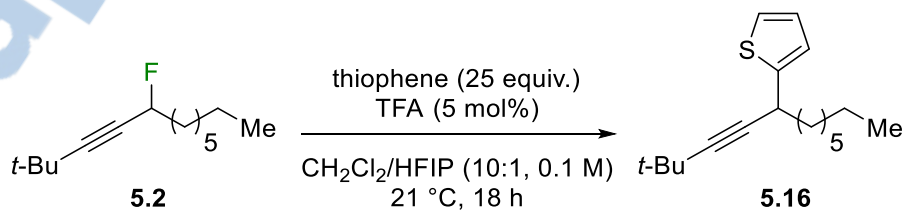
temperature for 18 hours. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and stirred until no more gas evolved. It was then extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification was done by flash chromatography using hexanes. The co-eluting anisole was removed by heating at 40 °C under vacuum (~2 mbar) for 6 hours to afford the desired product (33.0 mg, 59%, *para* only) as a colorless oil. IR (ATR, ZnSe) ν = 2923, 2855, 1587, 1490, 1457, 1239, 1030, 908, 750, 734 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.8 Hz), 7.18 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 6.94 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 4.03 (dd, 1H, *J* = 8.5, 4.8 Hz), 3.80 (s, 3H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 3H), 1.31-1.25 (m, 17H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 131.9, 128.6, 127.4, 120.6, 110.3, 91.3, 80.5, 55.5, 37.3, 32.0, 31.6, 30.9, 29.35, 29.33, 27.6, 27.4, 22.8, 14.3; HRMS-ESI calcd for C₂₁H₃₂O [M+H]⁺ 301.2526; found 301.2516.



(2,2-Dimethyldodec-3-yn-5-yl)benzene (5.14). Following the general procedure for the Friedel-Crafts reaction on a 0.188 mmol scale of propargylic fluoride **5.2** and using benzene as the nucleophile, the desired product (27.6 mg, 54%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2925, 2855, 1685, 1598, 1448, 1363, 1269, 1118, 749, 691, cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.30 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), (m, 1H), 3.57 (dd, 1H, *J* = 8.3, 6.0 Hz), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 17H), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 128.4, 127.5, 126.4, 92.1, 80.2, 39.4, 37.8, 32.0, 31.5, 29.4, 29.3, 27.6, 27.4, 22.8, 14.3; In all conditions tested (HRMS-ESI, HRMS-APPI, GC/MS-EI and GC/MS-CI) we could only detect the cationic aryl fragments [C₆H₅]⁺ (calcd 77.04; found 77.07), [C₇H₇]⁺ (calcd 91.05; found 91.07) and [C₉H₁₁]⁺ (calcd 105.07; found 105.07).

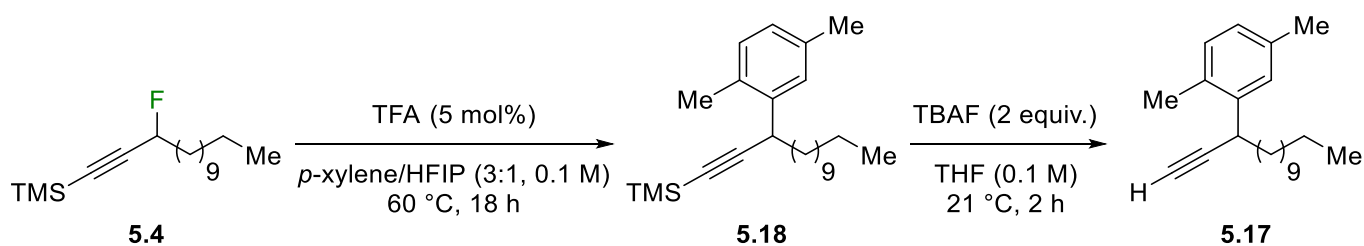


1-(2,2-Dimethyldodec-3-yn-5-yl)-4-fluorobenzene (5.15). A solution of TFA (7.2 μL) in fluorobenzene (14.1 mL) was prepared. Propargylic fluoride **5.2** (40 mg, 0.188 mmol) was then charged in a vial and dissolved in this TFA/fluorobenzene solution (1.41 mL, resulting in 5 mol% of TFA). HFIP (0.47 mL, resulting in a 3:1 mixture of fluorobenzene and HFIP) was then added. The resulting solution was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with saturated NaHCO_3 and stirred until no more gas evolved. It was then extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (32.4 mg, 60%, *o/p* = 1:45) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2957, 2927, 2857, 1687, 1598, 1507, 1460, 1364, 1226, 1156, 833 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (dd, 2H, $J = 8.4, 5.5 \text{ Hz}$), 6.98 (t, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 3.95 (dd, 0.02H, minor, $J = 8.6, 5.4 \text{ Hz}$), 3.55 (t, 0.96H, major, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 9H), 0.87 (t, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -117.3 (m, 0.98F, major), -119.9 (m, 0.02F, minor); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 244 \text{ Hz}$), 139.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9 \text{ Hz}$), 128.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.0 \text{ Hz}$), 115.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.4 \text{ Hz}$), 92.3, 80.0, 39.4, 37.1, 32.0, 31.5, 29.4, 29.3, 27.6, 27.3, 22.8, 14.3; In all conditions tested (HRMS-ESI, HRMS-APPI, GC/MS-EI and GC/MS-CI) we could only detect the cationic aryl fragments $[\text{C}_6\text{H}_4\text{F}]^+$ (calcd 95.03; found 95.07), $[\text{C}_7\text{H}_6\text{F}]^+$ (calcd 109.04; found 109.07) and $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}]^+$ (calcd 123.00; found 123.06).



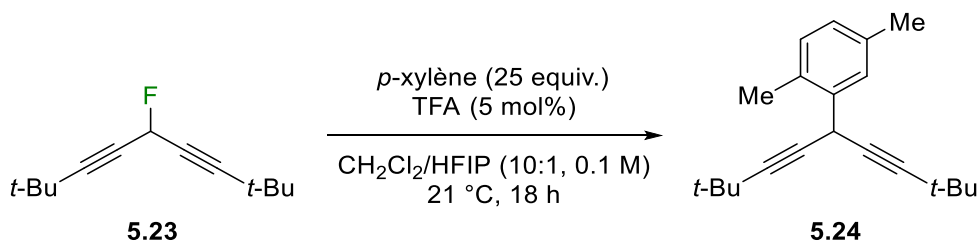
2-(2,2-Dimethyldodec-3-yn-5-yl)thiophene (5.16). Following the general procedure for the Friedel-Crafts reaction on a 0.188 mmol scale of propargylic fluoride **5.2** and using

thiophene as the nucleophile, the desired product (41.0 mg, 79%, $\alpha/\beta = 2.4:1$) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2963, 2923, 2855, 1703, 1456, 1361, 1262, 1203, 780, 790 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (dd, 0.26H, minor, $J = 5.0, 3.0 \text{ Hz}$), 7.14 (dd, 0.58H, major, $J = 5.0, 1.4 \text{ Hz}$), 7.13-7.12 (m, 0.27H, minor), 7.02 (dd, 0.26H, minor, $J = 4.9, 1.3 \text{ Hz}$), 6.94-6.91 (m, 1.27H, major), 3.85 (dd, 0.65H, major, $J = 8.3, 5.6 \text{ Hz}$), 3.66 (dd, 0.27H, minor, $J = 8.5, 5.5 \text{ Hz}$), 1.82-1.60 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 17H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 147.6 (major), 144.0 (minor), 127.3 (minor), 126.6 (major), 125.4 (minor), 123.9 (major), 123.5 (major), 120.5 (minor), 91.8 (major), 91.4 (minor), 80.1 (minor), 79.7 (major), 39.2, 37.9, 33.1, 33.0, 32.0, 31.9, 31.5, 31.4, 29.4, 29.34, 29.31, 27.6, 27.2, 27.1, 22.8, 14.3; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277.1985; found 277.1972.

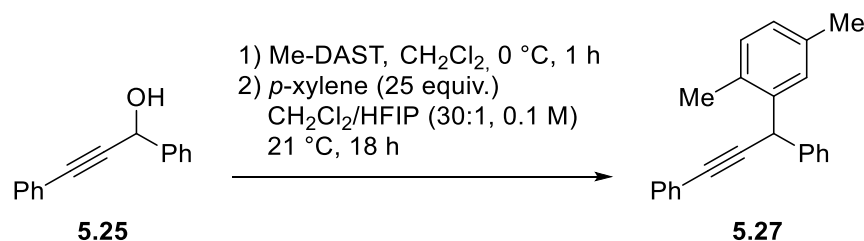


1,4-Dimethyl-2-(tetradec-1-yn-3-yl)benzene (5.17). A solution of TFA (5.4 μL) in *p*-xylene (10.5 mL) was prepared. Propargylic fluoride **5.4** (40 mg, 0.141 mmol) was then charged in a vial and dissolved in this TFA/*p*-xylene solution (1.05 mL, resulting in 5 mol% of TFA). HFIP (0.35 mL, resulting in a 3:1 mixture of *p*-xylene and HFIP) was then added. The resulting solution was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ for 18 hours. The reaction was quenched with saturated NaHCO_3 and stirred until no more gas evolved. It was then extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in THF (1.4 mL) and TBAF (1.0 M in THF, 281 μL , 0.281 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, after which saturated NH_4Cl was added. It was then extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (33.2 mg, 79%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3310, 2921, 2852, 2114, 1503, 1456, 1391, 1235, 807, 724 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 6.94 (d, 1H,

$J = 7.7$ Hz, 1H), 3.76 (ddd, 1H, $J = 8.7, 5.5, 2.5$ Hz), 2.32 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.20 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 17H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 139.9, 135.9, 131.7, 130.5, 128.0, 127.5, 86.8, 70.2, 37.1, 34.0, 32.1, 29.81, 29.78, 29.7, 29.50, 29.47, 27.8, 22.9, 21.2, 18.9, 14.3; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.2733; found 299.2711.



1,4-Dimethyl-2-(2,2,8,8-tetramethylnona-3,6-diyn-5-yl)benzene (5.24). Following the general procedure for the Friedel-Crafts reaction on a 0.206 mmol scale of propargylic fluoride **5.23** and using *p*-xylene as the nucleophile, the desired product (30.0 mg, 52%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2967, 2927, 2866, 1707, 1455, 1361, 1277, 1203, 1034, 834$ cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.65 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.21 (s, 18H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 137.4, 135.5, 133.0, 130.5, 128.2, 127.8, 90.3, 76.5, 31.1, 27.6, 27.1, 21.2, 18.8; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.2264; found 281.2244.

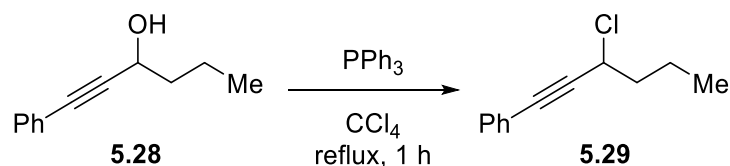


(3-(2,5-Dimethylphenyl)prop-1-yne-1,3-diyl)dibenzene (5.27). To a 0 °C solution of **5.25** (200 mg, 0.960 mmol) in CH_2Cl_2 (4.8 mL) was added Me-DAST (0.11 mL, 1.15 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. Saturated NaHCO_3 was added. The mixture was stirred until no more gas evolved, then extracted with hexanes (3x), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* into a polypropylene tube to afford the crude propargylic fluoride. A sample of this propargylic fluoride (40 mg, 0.190 mmol) was

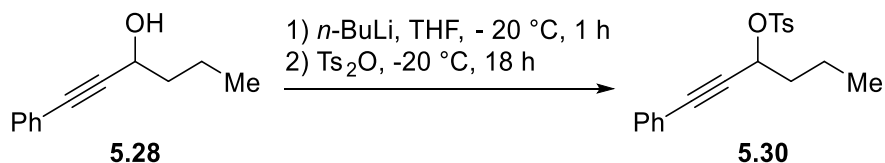


charged in a vial and dissolved in CH₂Cl₂ (1.28 mL). *p*-Xylène (0.59 mL, 4.75 mmol) was added, followed by HFIP (43 µL, resulting in a 30:1 mixture of CH₂Cl₂ and HFIP). The resulting solution was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and stirred until no more gas evolved. It was then extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. No product formation could be detected by ¹H NMR spectroscopy.

5.4.5 Synthèse d'autres substrats propargyliques



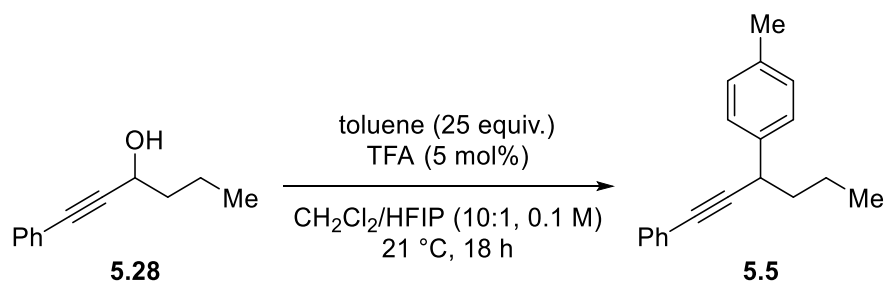
(3-Chlorohex-1-ynyl)benzene (5.29). To a stirring solution of propargylic alcohol **5.28** (120 mg, 0.697 mmol) in CCl₄ (0.70 mL) was added triphenylphosphine (238 mg, 0.906 mmol) and the resulting mixture was heated to reflux for one hour. It was brought back to room temperature and hexanes was added, resulting in the precipitation of triphenylphosphine oxide, which was filtered off. The solvent was then removed *in vacuo*. The desired product (88 mg, 65%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3060, 2961, 2874, 2232, 2202, 1490, 1443, 1203, 753, 688 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.44 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 4.78 (t, 1H, *J* = 6.7 Hz), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.63 (sext, 2H, *J* = 7.4 Hz), 0.99 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 132.0, 128.8, 128.4, 122.3, 87.6, 86.2, 49.3, 41.5, 19.7, 13.5; HRMS-ESI calcd for C₂₄H₁₄Cl₂ [2M+H]⁺ 385.1484; found 385.1506.



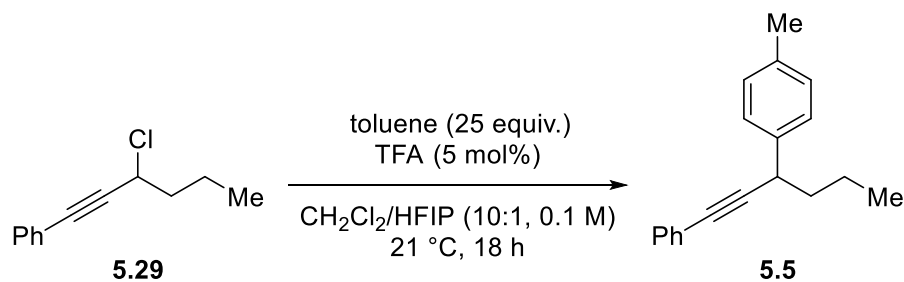
1-Phenylhex-1-yn-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (21). To a -20 °C solution of propargylic alcohol **5.28** (175 mg, 1.00 mmol) in THF (4 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 0.40 mL, 1.00 mmol) and the mixture was stirred at -20 °C for 1 hour. At this point, *p*-toluenesulfonic anhydride (360 mg, 1.10 mmol) was added and stirring was

continued at -20 °C for 18 hours. H₂O was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (131 mg, 40%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2960, 2934, 2874, 2237, 1598, 1362, 1173, 878, 755, 664 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.30-7.24 (m, 5H), 7.14 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 5.31 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 2.34 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.7, 134.5, 131.8, 129.7, 128.9, 128.3, 128.3, 121.8, 88.1, 84.4, 72.4, 38.0, 21.7, 18.3, 13.6; HRMS-ESI calcd for C₁₉H₂₁O₃S [M+H]⁺ 329.1206; found 329.1211.

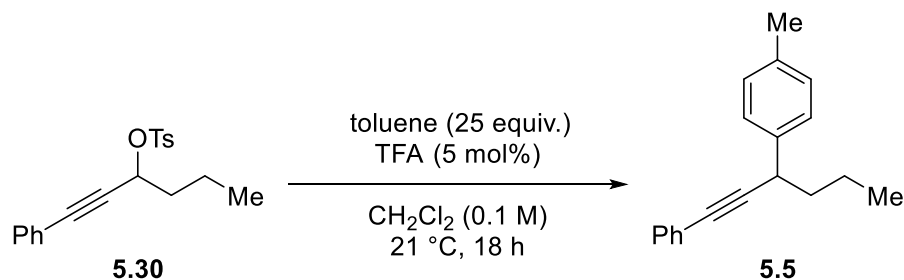
5.4.6 Réaction de Friedel-Crafts d'autres substrats propargyliques



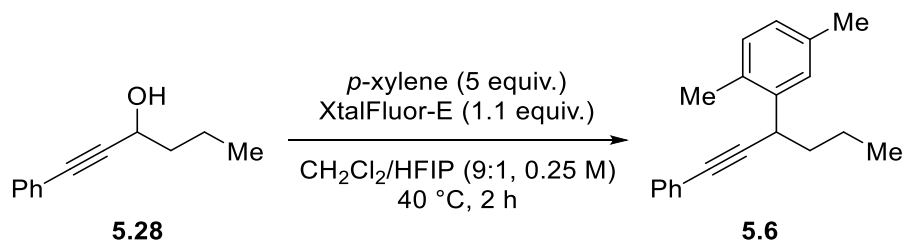
1-Methyl-4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)benzene (5.5). A solution of TFA (8.9 μ L) in CH₂Cl₂ (15.5 mL) was prepared. Propargylic alcohol **5.28** (40 mg, 0.232 mmol) was then charged in a vial and dissolved in this TFA/CH₂Cl₂ solution (1.55 mL, resulting in 5 mol% of TFA). Toluene (0.62 mL, 5.81 mmol) was added, followed by HFIP (0.16 mL, resulting in a 10:1 mixture of CH₂Cl₂ and HFIP). The resulting solution was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and stirred until no more gas evolved. It was then extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. No product formation could be detected by ¹H NMR spectroscopy.



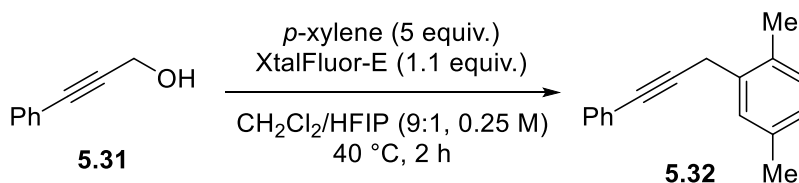
1-Methyl-4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)benzene (5.5). A solution of TFA (7.9 μ L) in CH₂Cl₂ (13.9 mL) was prepared. Propargylic chloride **5.29** (40 mg, 0.208 mmol) was then charged in a vial and dissolved in this TFA/CH₂Cl₂ solution (1.39 mL, resulting in 5 mol% of TFA). Toluene (0.55 mL, 5.19 mmol) was added, followed by HFIP (0.14 mL, resulting in a 10:1 mixture of CH₂Cl₂ and HFIP). The resulting solution was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and stirred until no more gas evolved. It was then extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. No product formation could be detected by ¹H NMR spectroscopy.



1-Methyl-4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)benzene (5.5). A solution of TFA (4.7 μ L) in CH₂Cl₂ (8.9 mL) was prepared. Propargylic tosylate **21** (40 mg, 0.122 mmol) was then charged in a vial along with toluene (0.32 mL, 3.04 mmol), then dissolved in this TFA/CH₂Cl₂ solution (0.89 mL, resulting in 5 mol% of TFA). The resulting solution was stirred at room temperature for 18 hours, at which point 1,4-dimethoxybenzene (10.8 mg, 0.0782 mmol) was added as an internal standard. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and stirred until no more gas evolved. It was then extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. A 29% yield (*o/p* = 1:7.7) was estimated by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture.



1,4-Dimethyl-2-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)benzene (5.6). To a stirring solution of propargylic alcohol **5.28** (54 mg, 0.310 mmol) in CH₂Cl₂/HFIP (9:1, 1.24 mL) were successively added *p*-xylene (0.19 mL, 1.56 mmol) and XtalFluor-E (78 mg, 0.341 mmol). The resulting solution was stirred at 40 °C for 2 hours. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and stirred until no more gas evolved. It was then extracted with CH₂Cl₂ (2x). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (25.2 mg, 31%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with that of the same compound prepared from propargylic fluoride **5.1** (see p. 207).



1,4-Dimethyl-2-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzene (5.32). To a stirring solution of propargylic alcohol **5.31** (30 mg, 0.227 mmol) in CH₂Cl₂/HFIP (9:1, 0.92 mL) were successively added *p*-xylene (0.14 mL, 1.13 mmol) and XtalFluor-E (57 mg, 0.250 mmol). The resulting solution was stirred at 40 °C for 2 hours. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and stirred until no more gas evolved. It was then extracted with CH₂Cl₂ (2x). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (22.0 mg, 44%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²²⁶

²²⁶ Li, C.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7431.

Chapitre 6 :

Hydratation et hydroalkoxylation catalysées à l'or des *gem*-difluorures propargyliques

6.1 Introduction

Les catalyseurs d'or²²⁷ se sont attirés beaucoup d'attention au cours des dernières années pour leur propension à activer sélectivement les alcynes²²⁸ en présence d'autres groupements fonctionnels envers l'attaque de nucléophiles dans des conditions douces. Ce sont des effets relativistes qui seraient à la source de cette préférence pour l'activation des alcynes. Les espèces d'or(I) tout comme celles d'or(III) montrent une telle réactivité et celles-ci ont été employées en combinaison avec une large gamme de nucléophiles centrés sur le carbone, l'oxygène et l'azote, par exemple. Cependant, si l'on se concentre uniquement sur le cas des réactions d'hydratation et d'hydroalkoxylation, certaines mises en garde doivent être faites en regard de la régiosélectivité de ces transformations. En effet, alors que l'hydratation des alcynes terminaux mène typiquement au produit Markovnikov, soit une cétone (**Schéma 6.1a**), l'hydratation des alcynes internes se conclut par la formation de régioisomères (**Schéma 6.1b**).^{120,229} Ce problème peut être complètement ou partiellement résolu en ayant recourt à un nucléophile avoisinant qui peut diriger la réaction via le passage par un hétérocycle (**Schéma 6.1c**).²³⁰ La régiosélectivité peut également être affectée par le caractère électronique des substituants de l'alcyne, ce qui a été vu dans

²²⁷ Pour quelques revues sur la catalyse à l'or et ses applications, voir : (a) Hutchings, G. J.; Brust, M.; Schmidbaur, H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1759; (b) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351; (c) Yang, W.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2941; (d) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028; (e) Pflästerer, D.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331.

²²⁸ Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3.

²²⁹ Pour quelques exemples, voir : (a) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729; (b) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415; (c) Santos, L. L.; Ruiz, B. R.; Sabater, M. J.; Corma, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7902; (d) Leyva, A.; Corma, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067; (e) Marion, N.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448; (f) Corma, A.; Ruiz, V. R.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1701; (g) Kuram, M. R.; Bhanuchandra, M.; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2247; (h) Dunsford, J. J.; Cavell, K. J.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2012**, *31*, 4118.

²³⁰ Pour quelques exemples, voir : (a) Wang, W.; Xu, B.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1640; (b) Nun, P.; Ramón, R. S.; Gaillard, S.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 7; (c) Jeong, J.; Ray, D.; Oh, C. *Synlett*, **2012**, 897.

l'hydrophénoxylation²³¹ et l'hydroalkoxylation²³² catalysées à l'or de 1,2-diarylalcyne, dans l'hydratation d'alcools propargyliques²³³ et dans une réaction en tandem d'hydroalkoxylation intramoléculaire et de réarrangement de Claisen de 1-aryl-2-alkylalcyne.²³⁴ Dans tous ces cas, l'attaque du nucléophile sur l'alcyne s'est effectuée de façon préférentielle sur le carbone distal par rapport au fragment électroattracteur (**Schéma 6.1d**). Enfin, en quelques occasions, les ynamides et les éthers d'ynol se sont aussi vu réagir de manière régiosélective avec les nucléophiles oxygénés.²³⁵

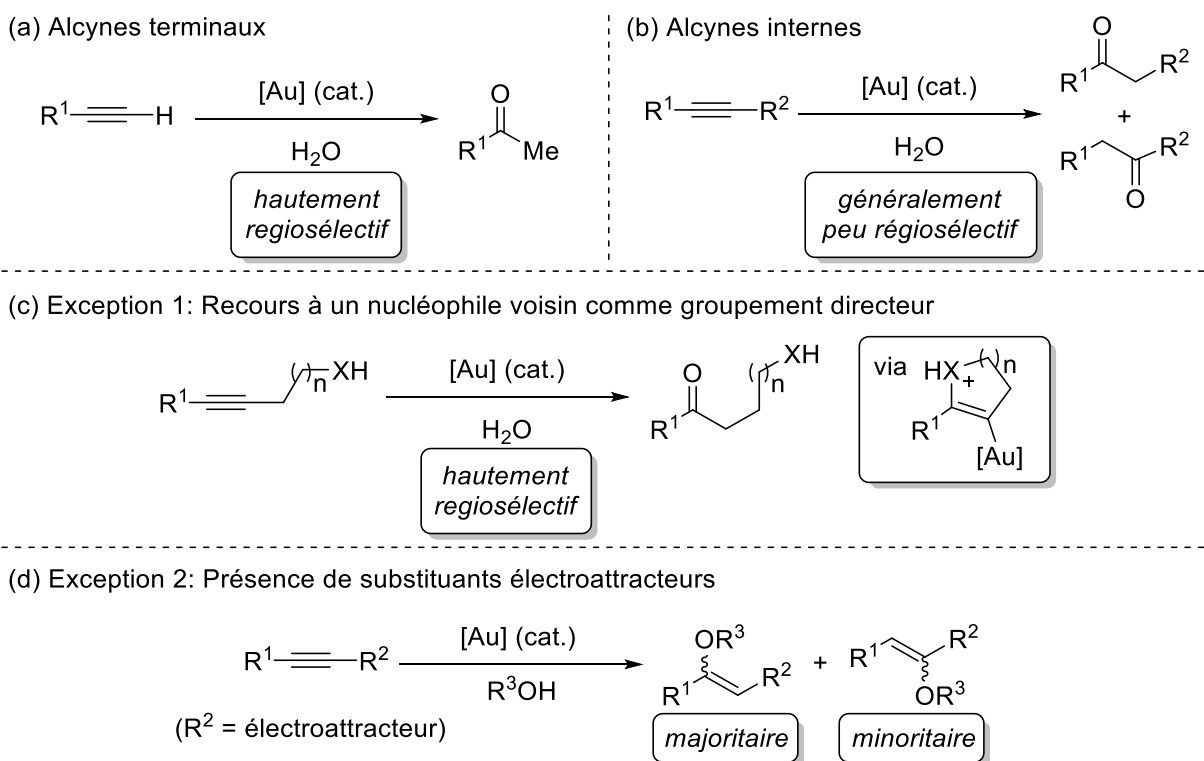


Schéma 6.1. État de l'art relatif à la régiosélectivité de l'addition intermoléculaire de nucléophiles oxygénés sur des alcyne par catalyse à l'or.

²³¹ Oonishi, Y.; Gómez-Suárez, A.; Martin, A. R.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9767.

²³² Veenboer, R. M. P.; Dupuy, S.; Nolan, S. P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1330.

²³³ Pennell, M. N.; Kyle, M. P.; Gibson, S. M.; Male, L.; Turner, P. G.; Grainger, R. S.; Sheppard, T. D. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1519.

²³⁴ (a) Ketcham, J. M.; Biannic, B.; Aponick, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4157; (b) Gómez-Suárez, A.; Gasperini, D.; Vummaleti, S. V. C.; Poater, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2701.

²³⁵ (a) Hashmi, A. S. K.; Salathé, R.; Frey, W. *Synlett* **2007**, 1763; (b) Istrate, F. M.; Buzas, A. K.; Jurberg, I. D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 925; (c) Davies, P. W.; Cremonesi, A.; Martin, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 379; (d) Dateer, R. B.; Pati, K.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7200; (e) Jaimes, M. C. B.; Weingand, V.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12504.

En parallèle de tout ça, rappelons qu'en vertu des propriétés distinctives de l'atome de fluor, les composés organofluorés ont trouvé des applications dans différents domaines, incluant la chimie médicinale,²³⁶ l'agrochimie¹¹ et les sciences des matériaux.¹² C'est d'ailleurs ce qui stimule la mise au point de nouvelles méthodes pour la préparation ou l'élaboration des composés organofluorés.²³⁷ Notamment, la chimie du fluor et la catalyse à l'or ont déjà été combinées avec succès.^{199c} Dans ce contexte et sachant l'impact que les groupements électroattracteurs peuvent avoir sur la régiosélectivité de l'addition catalysée à l'or d'un nucléophile oxygéné sur un alcyne, nous nous sommes intéressés à exploiter le fort caractère électroattracteur des atomes de fluor pour induire une certaine sélectivité. Plus spécifiquement, nous avons émis l'hypothèse que le fragment difluorométhylène intrinsèque aux *gem*-difluorures propargyliques⁷¹ pourrait provoquer un biais électronique d'ampleur suffisante pour résulter en une forte régiosélectivité pour la réaction d'hydratation, favorisant ainsi la formation des 3,3-difluorocétones en présence d'un nucléophile approprié (**Schéma 6.2**).

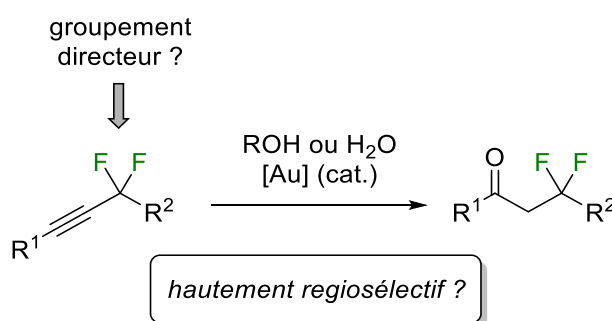


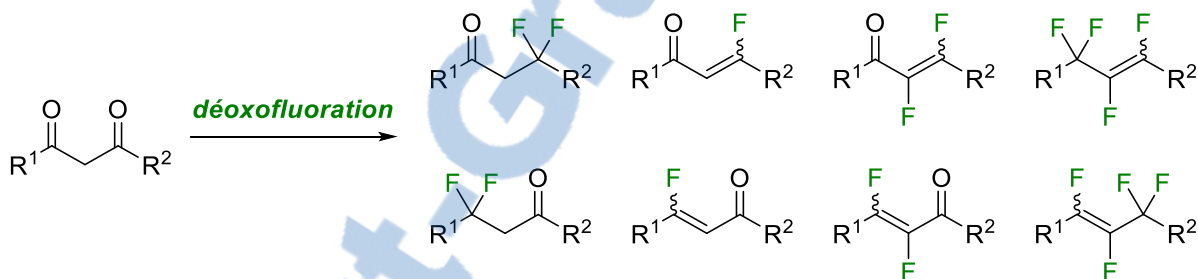
Schéma 6.2. Effet anticipé de la présence du groupement difluorométhylène sur la régiosélectivité de l'hydratation catalysée à l'or des *gem*-difluorures propargyliques.

²³⁶ Pour quelques revues, voir : (a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881; (b) Purser, S.; Moore, P.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320; (c) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359; (d) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305; (e) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432; (f) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315.

²³⁷ Pour quelques revues, voir : (a) Charpentier, J.; Früh, N. Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650; (b) Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683; (c) Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731; (d) Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765; (e) Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Barrio, P.; Haufe, G. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 871; (f) Savoie, P. R.; Welch, J. T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1130; (g) voir aussi les références 13 et 20.

Cette nouvelle voie de synthèse des 3,3-difluorocétones nous apparaissait hautement intéressante, car elle s'affranchit de problèmes associés à la réaction de déoxofluoration. En effet, alors que la déoxofluoration d'aldéhydes et de cétones est une approche classique pour la préparation de composés *gem*-difluorés (voir **Schéma 1.1**, p. 6), cette transformation s'avère problématique pour les 1,3-dicétones (**Schéma 6.3a**). Dans les meilleurs cas, la 3,3-difluorocétone attendue n'est obtenue que dans de faibles rendements, tandis que la formation de multiples produits secondaires est observée, notamment des produits tétrafluorés, des monofluoroalcènes et des difluoroalcènes – et on n'oublie pas que l'on double les possibilités si la 1,3-dicétone de départ n'est pas symétrique !²³⁸ La seule exception est lorsque l'on a recouru à un composé 1,3-dicarbonylé biaisé électroniquement, soit lorsque l'un des carbonyles est désactivé sous la forme d'un ester ou d'un amide

(a) Cours habituel de la déoxofluoration des 1,3-dicétones



(b) Exception : les substrats biaisés où l'un des carbonyles est désactivé électroniquement

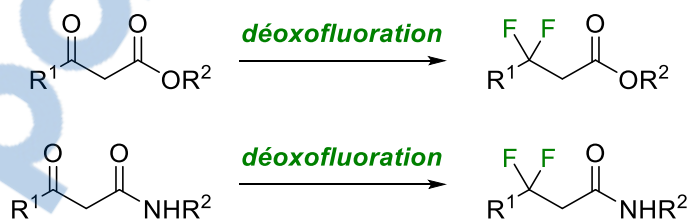


Schéma 6.3. Sélectivité de la déoxofluoration des composés 1,3-dicarbonylés.

²³⁸ (a) Stepanov, I. V.; Burmakov, A. I.; Kunshenko, B. V.; Alekseeva, L. A.; Yagupol'skii, L. M. *Zh. Org. Khim.* **1983**, *19*, 273; (b) Singh, R. P.; Majumber, U.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6263; (c) Petrov, V. A.; Swearingen, S.; Hong W.; Petersen, W. C. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 25; (d) Grieco, L. M.; Halliday, G. A.; Junk, C. P.; Lustig, S. R.; Marshall, W. J.; Petrov, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 1198.

(Schéma 6.3b),²³⁹ quoique la réaction peut malgré tout être compliquée par la tautomérisation céto-énol qui mène cette fois à des fluoroalcènes.²⁴⁰ Dans l'optique où les 3,3-difluorocétones sont difficiles d'accès et vu leur utilité potentielle comme blocs de synthèse versatiles ou comme composés bioactifs,²⁴¹ l'intérêt est donc réel pour le développement d'une voie de synthèse alternative et plus efficace pour leur préparation.

6.2 Résultats et discussion

6.2.1 Hydratation des *gem*-difluorures propargyliques

Avant de penser procéder à l'hydratation des *gem*-difluorures propargyliques, il a fallu établir une voie de synthèse générale pour les générer (Schéma 6.4). Parmi les options connues,⁷¹ nous ne souhaitons pas travailler avec le CF₂Br₂ (halon-1202) pour des considérations environnementales,²⁴² la difficulté de s'en procurer et car la manipulation de gaz peut s'avérer difficile. Nous avons beaucoup plus d'expérience avec la réaction de déoxofluoration pour l'introduction d'atomes de fluor, ce pourquoi nous avons plutôt décidé de recourir à la déoxofluoration d'ynones. Ces ynones ont elles-mêmes été préparées par l'oxydation d'alcools propargyliques, principalement par le biais de l'oxydation de Swern. Nous avons déjà établi des conditions pour la formation des alcools propargyliques permettant d'aisément varier R¹ et R² puisqu'il s'agit également des intermédiaires de la synthèse des monofluorures propargyliques (voir Schéma 5.7, p. 186). Conceptuellement, cette voie de synthèse est bien intéressante puisqu'elle montre que l'alcyne peut, dans le cas présent, agir à titre de cétone masquée dans la réaction de déoxofluoration. Ce qui est beau sur papier n'est toutefois pas garant de réussite absolue au laboratoire ! Il s'avère que la réaction de déoxofluoration doit être effectuée sans solvant à des températures allant jusqu'à 75 °C et, parfois, on ne constate qu'une maigre conversion du produit de départ même après plusieurs jours. De plus, la transformation génère l'ényne fluoré résultant de

²³⁹ Pour quelques exemples, voir : (a) Buss, C. W.; Coe, P. L.; Tatlow, J. C. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *34*, 83; (b) Box, J. M.; Harwood, L. M.; Whitehead, R. *Synlett* **1997**, 571; (c) Ishimaru, T.; Ogawa, S.; Tokunaga, E.; Nakamura, S.; Shibata, N. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 1049.

²⁴⁰ Bildstein, S.; Ducep, J.-B.; Jacobi, D.; Zimmermann, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5007.

²⁴¹ Une recherche sur SciFinder a révélé une douzaine de brevets décrivant des 3,3-difluorocétones possédant une activité biologique.

²⁴² (a) Burkholder, J. B.; Wilson, R. R.; Gierczak, T.; Talukdar, R.; McKeen, S. A.; Orlando, J. J.; Vaghjiani, G. L.; Ravishankara, A. R. *J. Geophys. Res.* **1991**, *96*, 5025; (b) Showstack, R. *Eos Trans.* **1998**, *79*, 430; (c) McElroy, C. T.; Fogal, P. F. *Atmosphere-Ocean* **2008**, *46*, 1.

l'élimination d'un fluorure en plus du *gem*-difluorure propargylique attendu. La séparation de ces deux composés par chromatographie sur gel de silice est ardue, mais néanmoins réalisable, d'où que seize *gem*-difluorures propargyliques ont pu être préparés avec succès.

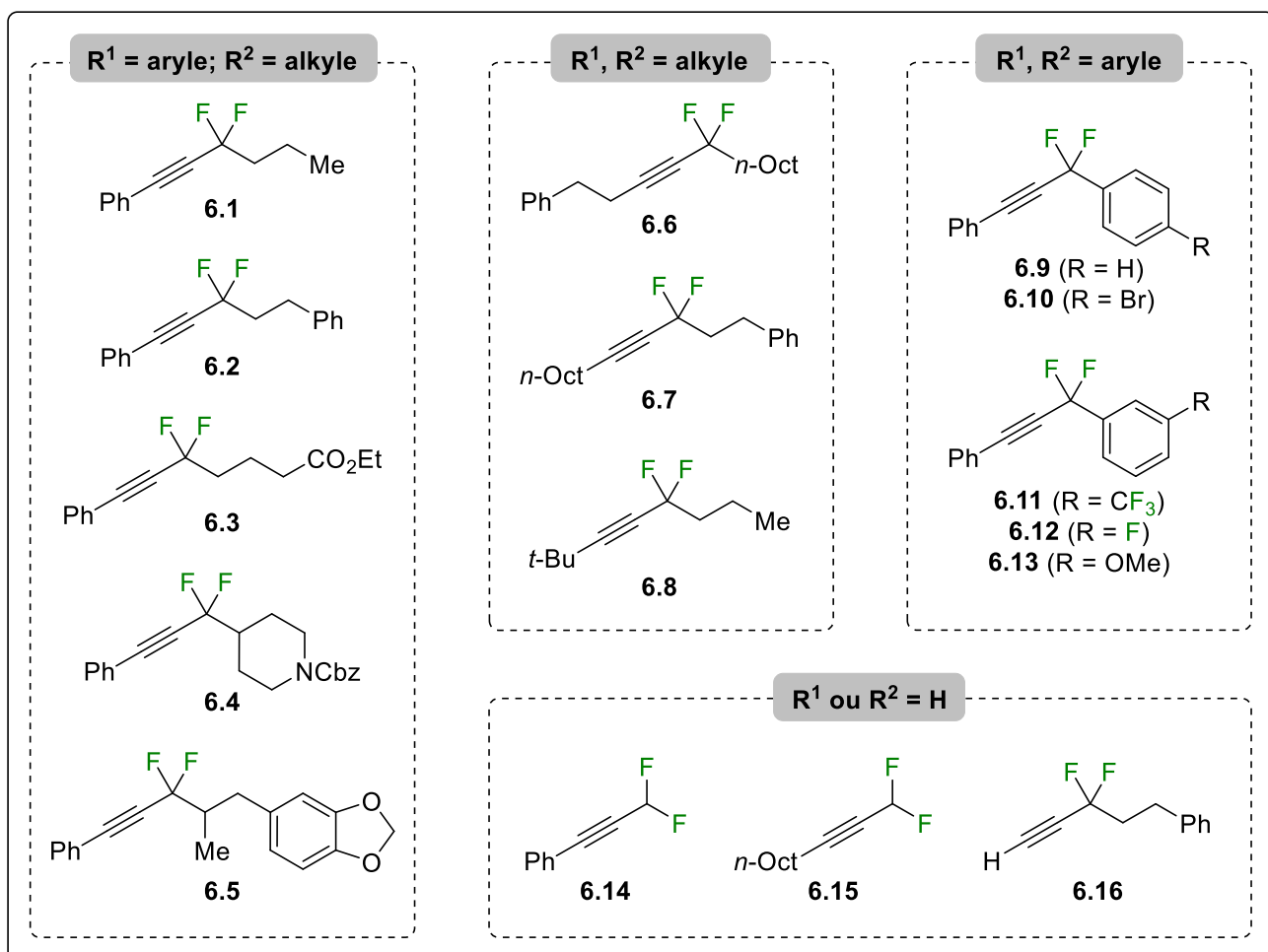
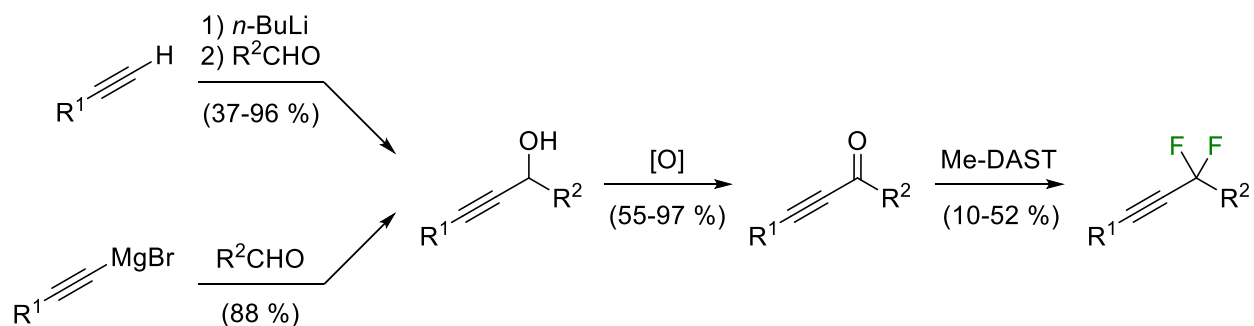
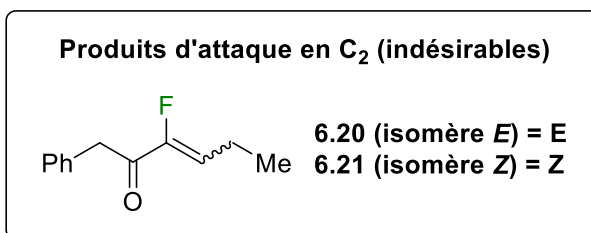
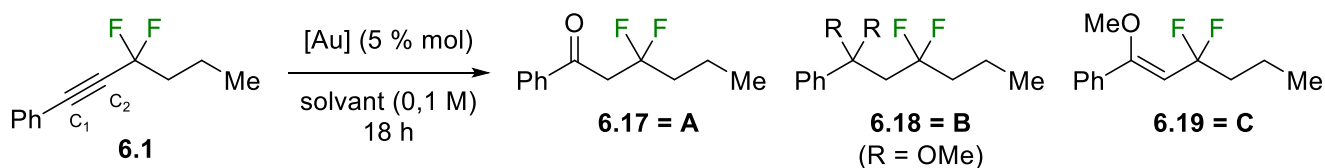


Schéma 6.4. Préparation des *gem*-difluorures propargyliques.

Par la suite, l'optimisation de la réaction d'hydratation s'est effectuée en employant le *gem*-difluorure propargylique **6.1** comme substrat modèle. Nous avons commencé en ayant recours au méthanol,²⁴³ lequel est connu pour être un nucléophile légèrement supérieur à l'eau dans ce type de transformation (**Tableau 6.1**). Lors de nos premiers essais, nous essayions d'identifier un catalyseur apte à catalyser la transformation et pour lequel nous noterions une régiosélectivité intéressante, où l'on souhaitait observer un maximum de produits issus de l'attaque en C₁. Comme nous utilisons du méthanol comme nucléophile, les produits attendus étaient la cétone **6.17**, mais aussi le diméthylacétal **6.18** et l'éther d'énol **6.19**. C'est la somme de ces trois produits qui nous intéresse réellement car un simple traitement acide subséquent permet de n'obtenir que **6.17** (voir ci-dessous, **Schéma 6.6**, p. 229). Alors qu'avec le AuCl₃ nous avons observé la formation de produits fluorés résultant de l'attaque nucléophile en C₁ et en C₂ (**entrée 1**), le Ph₃PAuCl n'a mené qu'aux énonés fluorés **6.20** et **6.21** issues de l'attaque en C₂ (**entrée 2**). Il y cependant eu un reversement complet de la tendance en ayant recours au Ph₃PAuOTf, préparé *in situ* à partir de Ph₃PAuCl et de AgOTf, où parmi les produits fluorés nous n'avons noté que la présence des produits **6.17** et **6.18** dans un rendement global de 32 % (**entrée 3**). Toutefois, la conversion étant totale, une poursuite de l'optimisation était requise. Nous avons donc souhaité changer le co-solvant de la réaction pour voir l'effet qui en découlerait (**entrées 4 à 8**). Alors que dans pratiquement chaque cas nous n'avons conservé cette excellente régiosélectivité au niveau des produits fluorés formés, c'est le THF qui a su fournir le rendement global le plus intéressant, soit de 78 % (**entrée 8**). À ce stade-ci, nous avons jugé bon de nous assurer que le méthanol était le meilleur nucléophile pour la transformation. Il s'est avéré que c'est le cas, dans la mesure où l'utilisation de l'éthanol a résulté en une légère chute du rendement (**entrée 9**) tandis que l'emploi de l'eau n'a mené qu'à des produits non fluorés (**entrée 10**), et ce même avec d'autres co-solvants que le THF. En abaissant la température, nous avons noté une légère amélioration du rendement à température ambiante (**entrée 11**) et une conversion incomplète à 0 °C (**entrée 12**). À ce moment, nous avons tenté d'utiliser différents catalyseurs d'or(I) en changeant autant le

²⁴³ Krauter, C. M.; Hashmi, A. S. K.; Pernpointner, M. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1226.

Tableau 6.1. Optimisation de l'hydratation des *gem*-difluorures propargyliques.



Entrée	[Au]	Solvant	Temp. (°C)	Conv. ^a (%)	Rend. ^a (%)					
					A	B	C	E	Z	A+B+C
1	AuCl ₃	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (1:1)	40	48	17	-	-	7	5	17
2	Ph ₃ PAuCl	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (1:1)	40	16	-	-	-	6	5	0
3	Ph ₃ PAuOTf ^b	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (1:1)	40	100	17	15	-	-	-	32
4	Ph ₃ PAuOTf ^b	MeOH	40	100	7	20	-	-	-	27
5	Ph ₃ PAuOTf ^b	toluène/MeOH (1:1)	40	100	20	19	-	-	-	39
6	Ph ₃ PAuOTf ^b	CHCl ₃ /MeOH (1:1)	40	21	6	-	-	2	-	6
7	Ph ₃ PAuOTf ^b	DMF/MeOH (1:1)	40	93	-	-	56	-	-	56
8	Ph ₃ PAuOTf ^b	THF/MeOH (1:1)	40	100	57	21	-	-	-	78
9	Ph ₃ PAuOTf ^b	THF/EtOH (1:1)	40	100	63	-	-	-	-	63
10	Ph ₃ PAuOTf ^b	THF/H ₂ O (1:1)	40	56	-	-	-	-	-	0
11	Ph ₃ PAuOTf ^b	THF/MeOH (1:1)	21	100	55	25	4	-	-	84
12	Ph ₃ PAuOTf ^b	THF/MeOH (1:1)	0	79	2	5	71	1	-	79
13	Ph ₃ PAuNTf ₂ ^c	THF/MeOH (1:1)	21	100	44	13	24	-	-	81
14	Me ₂ SAuOTf ^b	THF/MeOH (1:1)	21	37	18	-	10	-	-	28
15	IMesAuOTf ^b	THF/MeOH (1:1)	21	100	54	3	22	-	-	79
16	Ph ₃ PAuOTf ^b	THF/MeOH (9:1)	21	100	27	33	39	-	-	99

^a Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^b Préparé *in situ* avec des quantités équimolaires du précurseur chloré et de AgOTf.

^c Préparé *in situ* avec des quantités équimolaires du précurseur chloré et de AgNTf₂.

ligand neutre que le ligand anionique, mais aucun n'a su fournir un meilleur rendement global (**entrées 12 à 15**). Enfin, peut-être contre-intuitivement, c'est en diminuant la quantité de méthanol dans un ratio de 9:1 plutôt que de 1:1 avec du THF que nous sommes parvenus à atteindre un excellent rendement global de 99 % (**entrée 16**). Autrement dit, on parle maintenant d'une réaction efficace et assurément régiosélective ! C'est pourtant là quelque chose de bien rare pour l'hydroalkoxylation d'un alcyne interne.

Avant de totalement valider nos résultats, une dernière vérification s'imposait à savoir si le catalyseur d'or était réellement nécessaire à la transformation ou si des conditions acides plus classiques permettraient d'obtenir les 3,3-difluorocétones. Pour cela, nous avons effectué deux tests dans les conditions d'hydratation d'alcynes internes développées respectivement par Cai²⁴⁴ et Li²⁴⁵ où des cétones fort similaires à **6.17**, mais sans les atomes de fluor, ont été préparées. Dans les conditions avec l'acide *p*-toluènesulfonique, les seuls produits issus de l'hydratation du *gem*-difluorure propargylique **6.1** sont les énonés indésirables **6.20** et **6.21** (**Schéma 6.5a**). Pire encore, aucune conversion n'est notée dans le cas de la réaction catalysée à l'acide trifluoré, même après 45 heures (**Schéma 6.5b**).

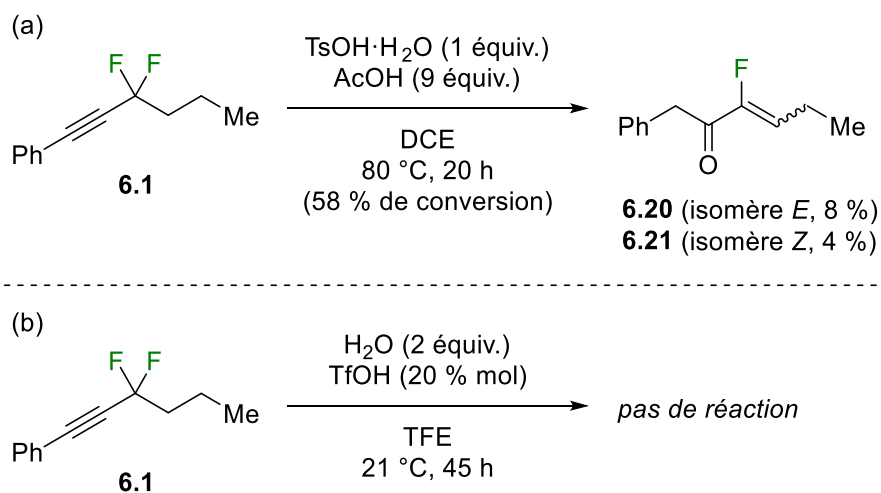
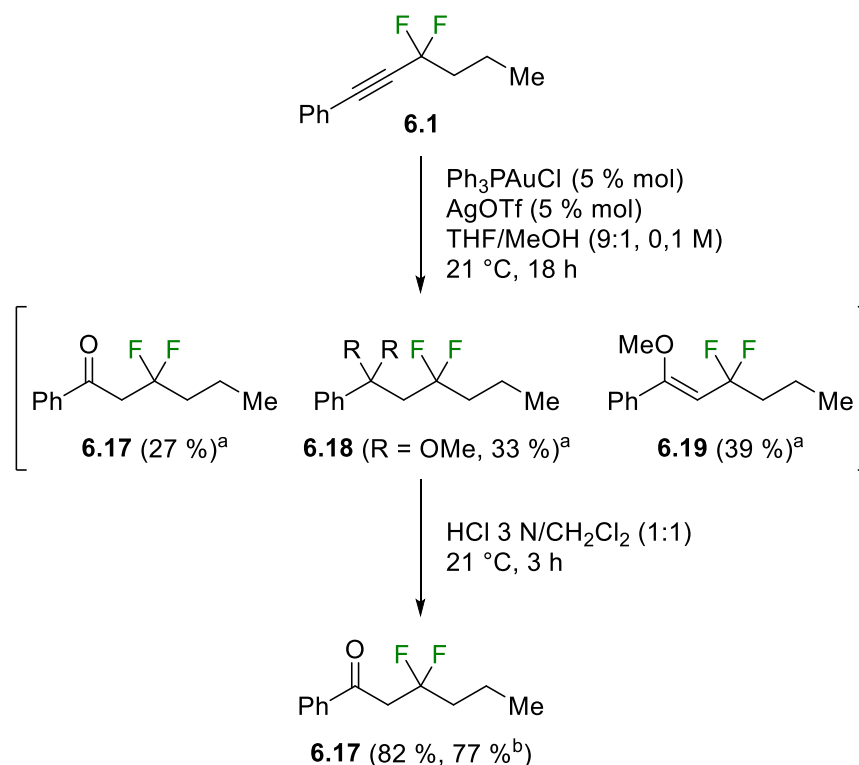


Schéma 6.5. Essais relatifs à l'hydratation des *gem*-difluorures propargyliques en absence d'un catalyseur d'or.

²⁴⁴ Liu, X.; Wei, Y.; Cai, C. *Synlett* **2016**, 27, 2378.

²⁴⁵ Liu, W.; Wang, H.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2184.

Le dernier souci que nous devons régler était de parvenir à hydrolyser **6.18** et **6.19** afin qu'il ne reste plus que la 3,3-difluorocétone **6.17**. Pour cela, nous avons procédé à un traitement du brut réactionnel avec du HCl aqueux (**Schéma 6.6**). Après 3 heures, la conversion vers **6.17** était pratiquement totale, de sorte que la 3,3-difluorocétone a pu être isolée dans un rendement de 82 % comme seul et unique régioisomère. Lorsque nous avons repris ces conditions sur une échelle de 1 mmol, un rendement de 77 % de **6.17** a été obtenu, montrant ainsi l'applicabilité de la méthode sur une plus grande échelle.



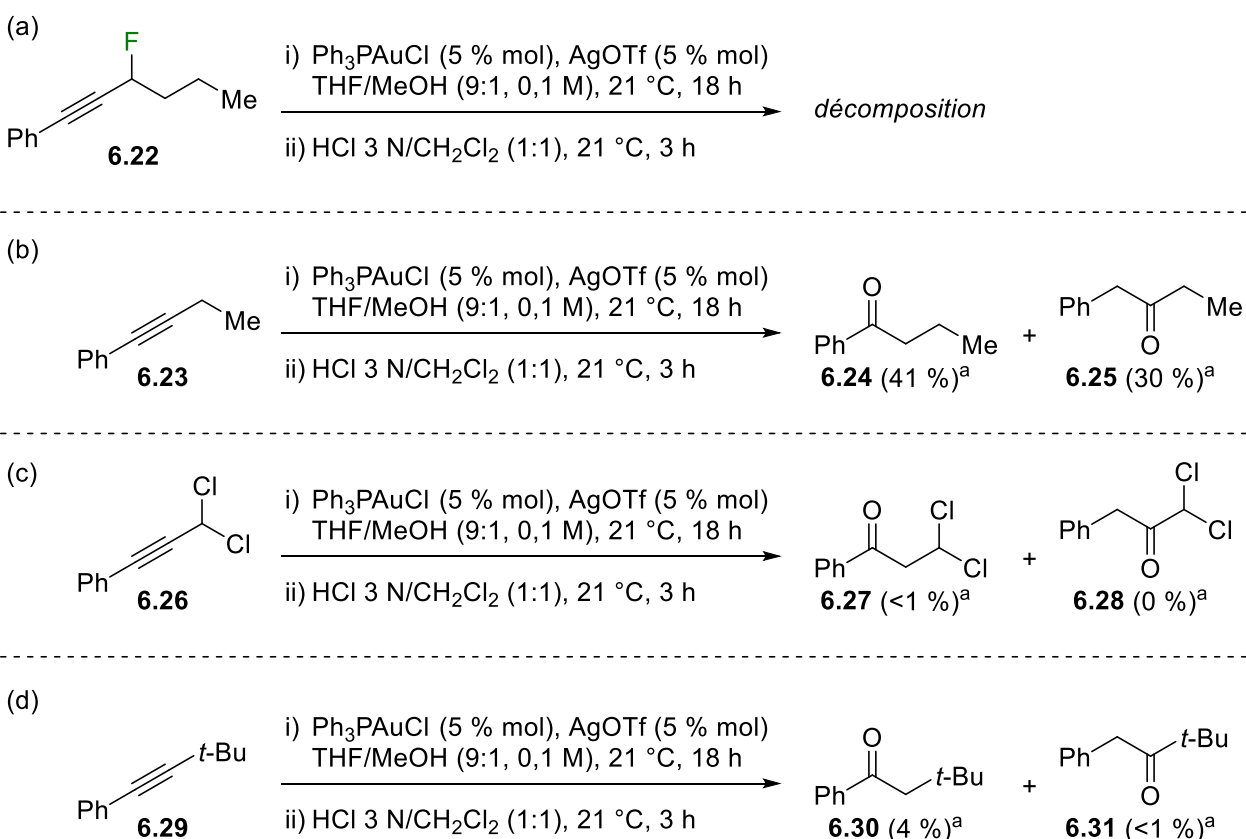
^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^b Réaction effectuée sur une échelle de 1 mmol.

Schéma 6.6. Système en deux étapes pour la préparation des 3,3-difluorocétone.

D'un point de vue mécanistique (**Schéma 6.7**), nous proposons que la réaction débute par la formation d'un complexe π entre le catalyseur d'or et l'alcyne du *gem*-difluorure propargylique, ce qui aurait pour effet d'accroître le caractère électrophile de l'alcyne. Alors que l'attaque du méthanol pourrait techniquement se faire en C₁ et en C₂, l'expérience semble montrer une attaque exclusive en C₁. La perte d'un proton puis une

Afin de comparer l'effet sans précédent de la présence d'atomes de fluor sur la réactivité et sur la régiosélectivité de la réaction d'hydratation d'alcynes catalysée à l'or, nous avons procédé à l'hydratation de substrats apparentés dans les mêmes conditions réactionnelles. D'abord, lorsque l'on effectue la réaction sur le monofluorure propargylique **6.22**, on observe une rapide dégradation du fluorure associée à l'apparition d'une coloration intense. Au lieu d'une réaction d'hydratation, nous assistons plutôt à l'ionisation du lien C-F et à la polymérisation par réaction de Friedel-Crafts (**Schéma 6.8a**). Par la suite, lors de l'hydratation du 1-phénylbut-1-yne **6.23**, il n'y a eu que 82 % de conversion en 18 heures, avec la formation des régioisomères **6.24** et **6.25** dans des rendements estimés par RMN de 41 % et 30 %, respectivement (**Schéma 6.8b**). Dans ce cas, en absence du fort biais électronique introduit par les atomes de fluor, une sélectivité modeste est observée pour



^a Rendement estimé par RMN ^1H avec le 1,4-diméthoxybenzène comme étalon interne.

Schéma 6.8. Réaction d'hydratation d'autres alcynes dans les mêmes conditions réactionnelles afin de valider l'importance des atomes de fluor.

l'attaque sur le carbone le plus électrophile. Ce résultat souligne les deux rôles simultanés du fragment difluorométhylène, soit de diriger l'attaque du nucléophile sur le carbone C₁ tout en haussant la réactivité globale de l'alcyne envers l'addition d'un nucléophile. Étonnamment, lorsque nous nous sommes tournés vers le *gem*-dichlorure propargylique **6.26**, une absence quasi totale de réactivité a été notée (**Schéma 6.8c**). Ceci suggère que le fort effet électroattracteur des atomes de fluor du fragment difluorométhylène n'est pas le seul facteur en jeu et qu'une certaine composante stérique puisse être contributive. Pour vérifier ceci, nous avons soumis le 3,3-diméthyl-1-phénylbut-1-yne **6.29** aux conditions d'hydratation et une très faible conversion a encore une fois été observée (**Schéma 6.8d**). Ce résultat indique que les effets stériques du substituant présent en C₂ sont importants et qu'un groupement encombrant ralentit considérablement la transformation. En somme, toutes ces expériences démontrent que le fragment difluorométhylène offre la combinaison unique d'un fort effet électroattracteur et d'un faible impact stérique, deux éléments qui semblent essentiels au succès de la réaction.

Afin de mieux cerner l'origine de la très haute sélectivité que nous observions empiriquement pour l'addition du méthanol sur le *gem*-difluorure propargylique **6.1**, nous nous sommes tournés vers une étude computationnelle par DFT de l'étape d'hydrométhoxylation (BP86/def2-TZVP).²⁴⁸ Dans un premier temps, nous avons modélisé le complexe π **6.32** entre le complexe d'or et l'alcyne du *gem*-difluorure propargylique, où nous avons allégé les calculs en remplaçant le ligand triphénylphosphine par la triméthylphosphine.²⁴⁹ C'est ce qui nous a amené à déterminer que ledit complexe est dissymétrique, avec l'atome d'or nettement plus proche de C₂, à 2,16 Å, que de C₁, à 2,45 Å (**Figure 6.1a**).²⁵⁰ En comparaison, la longueur du lien Au-C d'un complexe H₃PAu(alcyne) a été calculée à 2,25 Å,²⁴⁸ tandis qu'une modélisation du complexe Cl₃Au(propyne) a plutôt révélé des distances de 2,162 Å et 2,197 Å.^{119b} Dans notre cas, la liaison C₁-Au est donc beaucoup plus longue que ce qui est habituellement observé. Cette différence marquée de longueur entre Au-C₁ et Au-C₂ peut partiellement s'expliquer par les

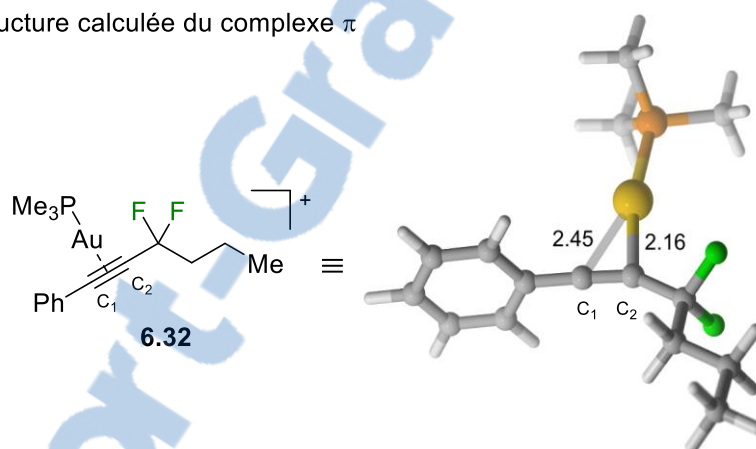
²⁴⁸ Ciancaleoni, G.; Rampino, S.; Zuccaccia, D.; Tarantelli, F.; Belanzoni, P.; Belpassi, L. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 1021.

²⁴⁹ Zhdanko, A.; Maier, M. E. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1918.

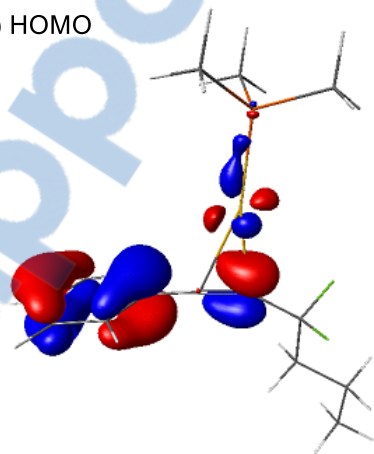
²⁵⁰ Figure créée avec CYLview 1.0b (<http://www.cylview.org>). Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2009.

charges de Mulliken calculées pour l'atome d'or, C₁ et C₂, lesquelles sont respectivement de +0,47, +0,06 et -0,27. Une interaction favorable entre l'or et C₂, de charges opposées, engendrerait une distance Au-C₂ plus courte due à l'attraction électrostatique des atomes, tandis que la répulsion entre les atomes de même charge Au et C₁ provoquerait plutôt un allongement de la liaison. Sur des considérations orbitales maintenant, on note une petite contribution de l'or à la HOMO du complexe, en accord avec la littérature (**Figure 6.1b**).^{119b} Pour ce qui est des carbones de l'alcyne, les plus grands coefficients sont centrés sur C₂, alors que la contribution de C₁ n'est que très faible. Inversement, la densité de la LUMO est plus importante en C₁ qu'en C₂ (**Figure 6.1c**). Enfin, une analyse complète des différents chemins réactionnels montre une différence d'énergie de 6,1 kcal/mol entre l'attaque du nucléophile en C₁ et celle en C₂ (**Schéma 6.9**). En assumant que l'on soit en

(a) Structure calculée du complexe π



(b) HOMO



(c) LUMO

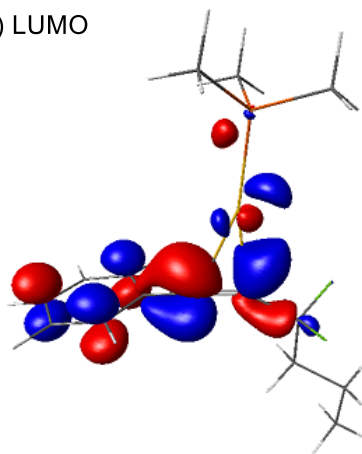


Figure 6.1. Modélisation par DFT (BP86/def2-TZVP) du complexe π entre le catalyseur d'or et le *gem*-difluorure propargylique **6.1**. Les distances sont données en Ångströms.

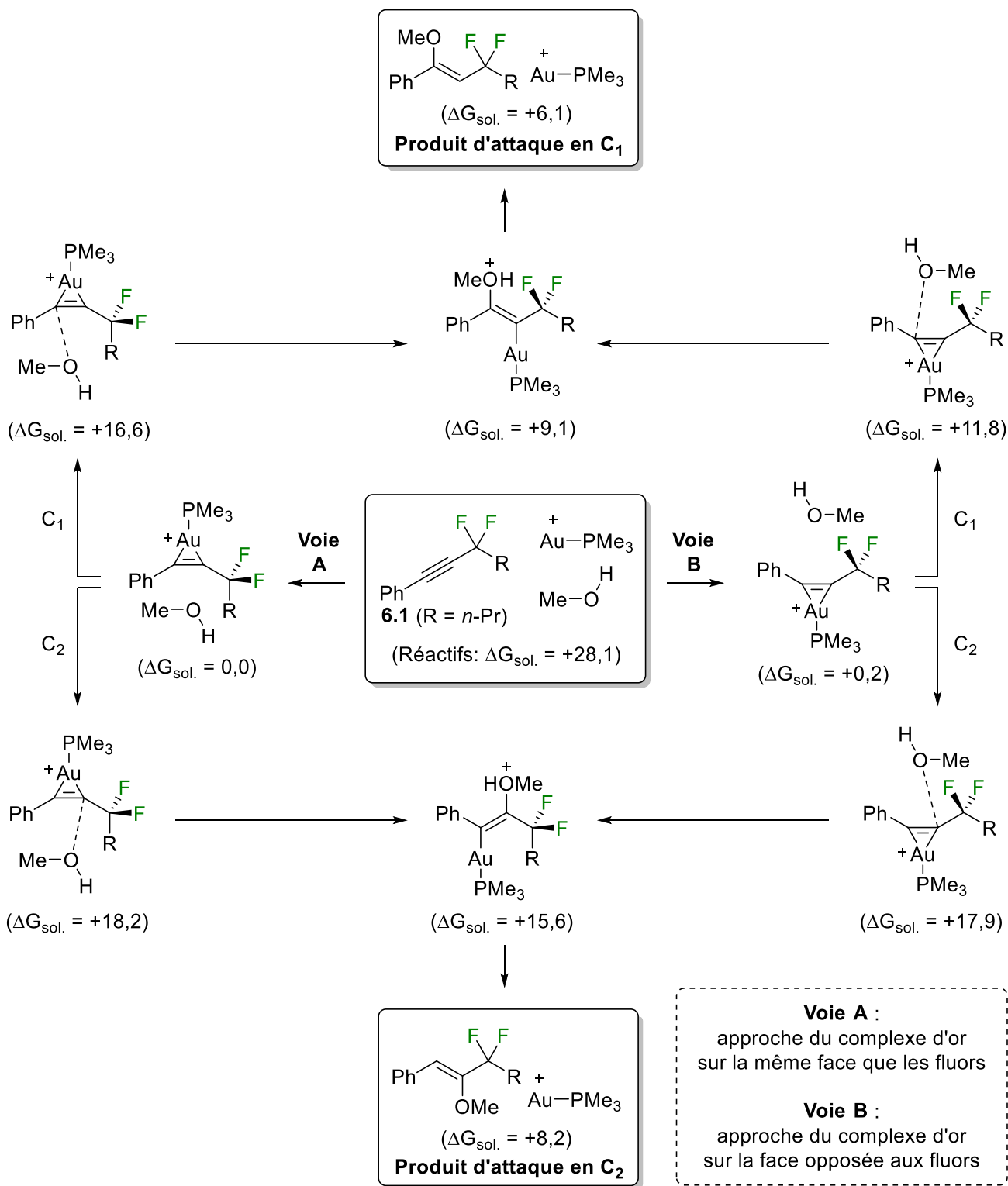


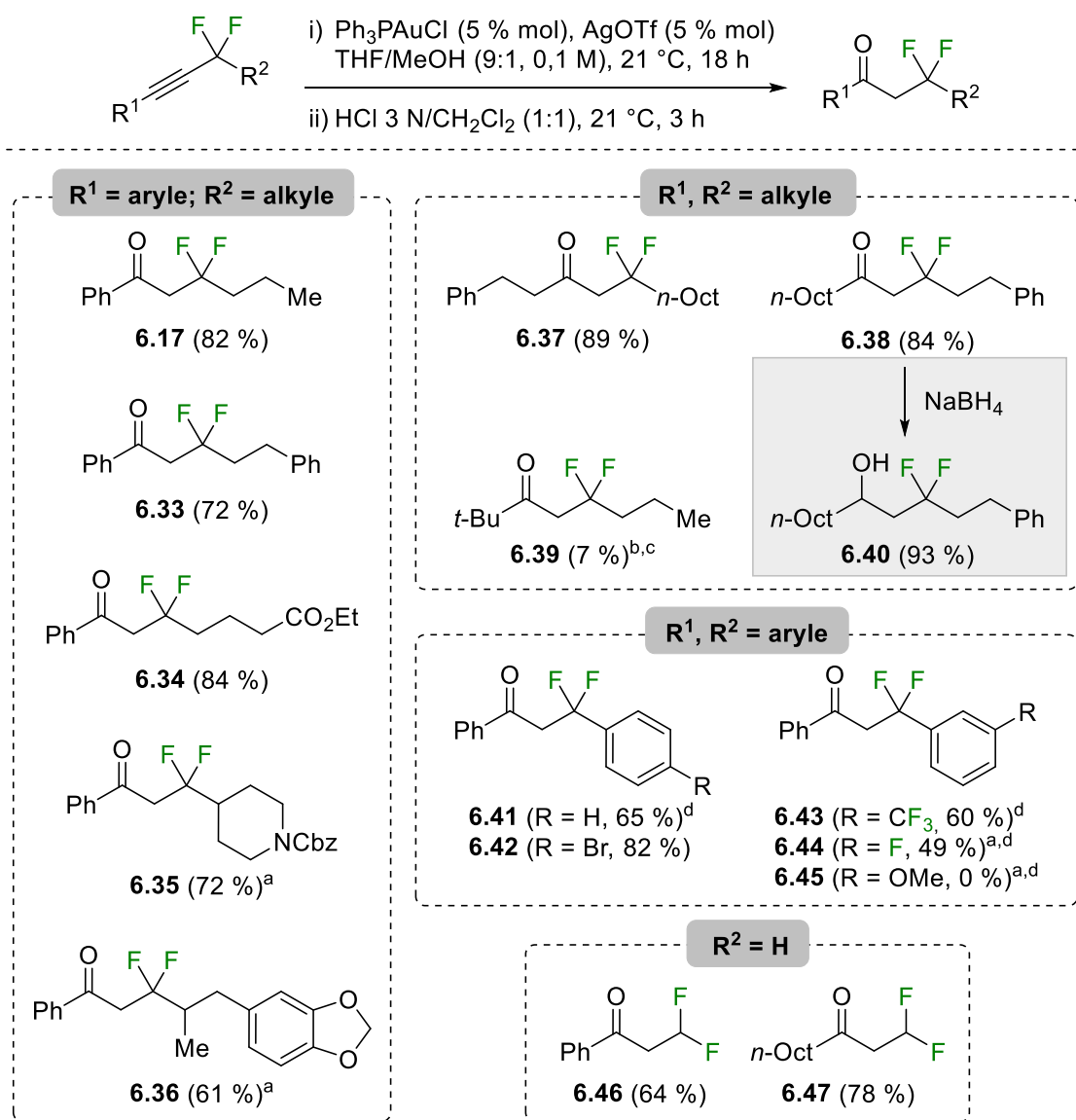
Schéma 6.9. Profil énergétique calculé par DFT (BP86/def2-TZVP) de divers chemins réactionnels pour l'étape d'hydrométhoxylation.

régime cinétique, la loi d'Arrhénius prédit alors une régiosélectivité de l'ordre de 20 000:1.²⁵¹ En somme, les charges de Mulliken, la forme des orbitales moléculaires et le profil énergétique de l'hydrométhoxylation expliquent l'attaque préférentielle du méthanol en C₁ et appuient notre hypothèse initiale sur l'effet directeur du fragment difluorométhylène.

Maintenant que nous détenions des conditions réactionnelles satisfaisantes pour l'hydratation du *gem*-difluorure propargylique **6.1** et que nous avons établi l'effet directeur unique du fragment difluorométhylène sur la régiosélectivité, nous souhaitons étendre la transformation à d'autres *gem*-difluorures propargyliques. Les résultats sont classés en fonction du patron de substitution en R¹ et en R² (**Schéma 6.10**). Notre attention s'est d'abord portée sur les substrats pour lesquels R¹ = aryle et R² = alkyle, soit la famille à laquelle appartenait le composé modèle **6.1**, où nous avons obtenus de rendements allant de 61 % à 84 % pour les 3,3-difluorocétones **6.33-6.36**. On constate notamment que la présence d'un ester au niveau du substituant en R² n'a pas influencé la régiochimie de l'addition,^{230a} de sorte que **6.34** a été isolé comme seul régioisomère. De même, l'utilisation des *gem*-difluorures propargyliques **6.4** et **6.5**, respectivement porteurs d'un carbamate de benzyle et d'un 1,3-benzodioxole, aura été tolérée et aura fourni les 3,3-difluorocétones **6.35** et **6.36** dans de bons rendements. Cependant, une température plus élevée et un temps réactionnel prolongé se sont avérés nécessaires pour parvenir à la conversion complète des substrats. Nous attribuons cette réactivité plus faible à l'encombrement stérique supérieur causé par la présence d'une ramification en α du fragment difluorométhylène. Pour ce qui est des substrats ayant une chaîne alkyle en R¹ et en R², nous avons obtenus des rendements élevés des 3,3-difluorocétones **6.37** et **6.38**. On remarquera que ces deux composés ont R¹ et R² inversés l'un par rapport à l'autre. Ceci illustre bien la versatilité de la méthode puisque les produits sont équivalents à ce qui serait obtenu via la déoxofluoruration de la même 1,3-dicéto, mais avec une régiosélectivité parfaite et prévisible envers un seul des carbonyles. Nous avons également remarqué que la taille du substituant en R¹ est importante dans la mesure où un *tert*-butyle a entravé la réaction d'hydratation. En fait,

²⁵¹ Young, D. C. Reaction Rates. In *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*; Wiley: New-York, 2001, p. 164-172.

même lorsque nous avons eu recours à des conditions nettement plus poussées en chauffant à 70 °C, **6.39** n'a été observé par RMN que dans un rendement de 7 %. La 3,3-difluorocétone **6.38** a également été soumise à des conditions de réduction au borohydrure de sodium pour fournir le γ,γ -difluoroalcool **6.40** dans un rendement de 93 %. Cette



^a L'étape d'hydrométhoxylation (i) a été effectuée à 40 °C pendant 48 heures.

^b L'étape d'hydrométhoxylation (i) a été effectuée à 70 °C pendant 18 heures.

^c Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^d L'étape d'hydrolyse (ii) a été effectuée à température ambiante pendant 24 heures.

Schéma 6.10. Étendue de la réaction d'hydratation des *gem*-difluorures propargyliques.

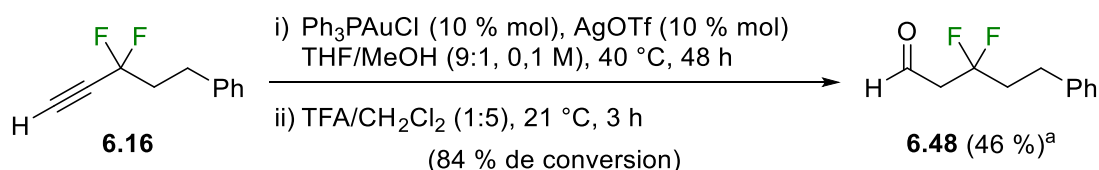
séquence réactionnelle d'hydratation et de réduction représente un équivalent synthétique de la déoxofluoration sélective d'une cétone en présence d'un alcool libre, une transformation inédite.²⁵² La réaction d'hydratation a par la suite été appliquée à une série de *gem*-difluorures propargyliques substitués par des noyaux aromatiques en R¹ et en R², ce qui a permis l'obtention des 3,3-difluorocétones **6.41-6.44** dans des rendements allant de modérés à bons (49-82 %). On notera cependant que l'hydrolyse des intermédiaires était nettement plus lente, ce pourquoi nous avons généralement dû prolonger le temps réactionnel à 24 heures. Étonnamment, le *gem*-difluorure propargylique **6.13** porteur d'un groupement 3-méthoxyphényle en R² n'a pas su fournir la 3,3-difluorocétone **6.45**. Ce résultat suggère que la présence d'un groupement électrodonneur interfère peut-être avec la réaction, mais nous n'en avons pas poussé l'étude plus loin. Enfin, la réaction s'est montrée efficace pour l'hydratation de substrats pour lesquels R² est un hydrogène, de sorte que les 3,3-difluorocétones **6.46** et **6.47** ont été isolées dans des rendements de 64 % et 78 %, respectivement. Si l'on dresse une comparaison avec la réaction de déoxofluoration, cette transformation représente un équivalent synthétique de la déoxofluoration sélective d'un aldéhyde par rapport à une cétone. Enfin, si l'on regarde les résultats dans leur ensemble, on retient que la régiosélectivité de la transformation n'est nullement affectée par la nature des groupements R¹ et R² puisque dans tous les cas les 3,3-difluorocétones ont été obtenues comme uniques régioisomères.

L'hydratation du *gem*-difluorure propargylique **6.16**, lequel présente un alcyne terminal, mènerait pour sa part au 3,3-difluoroaldéhyde **6.48**, dans ce qui s'apparente donc à ce que serait la déoxofluoration sélective d'une cétone en présence d'un aldéhyde. De plus, la réaction mènerait au produit anti-Markovnikov, ce qui est à l'opposé de la tendance habituellement observée (voir **Schéma 6.1a**, p. 221). Alors que l'on pourrait s'attendre à une réaction facilitée due à la minimisation totale de l'encombrement stérique au niveau du substituant R¹, il en est cependant tout autre. Il s'agit plutôt d'un des substrats les moins réactifs ! En fait, même en doublant la charge catalytique et en chauffant à 40 °C pendant 48 heures, nous n'observions toujours pas la conversion complète de **6.16**, tandis que le

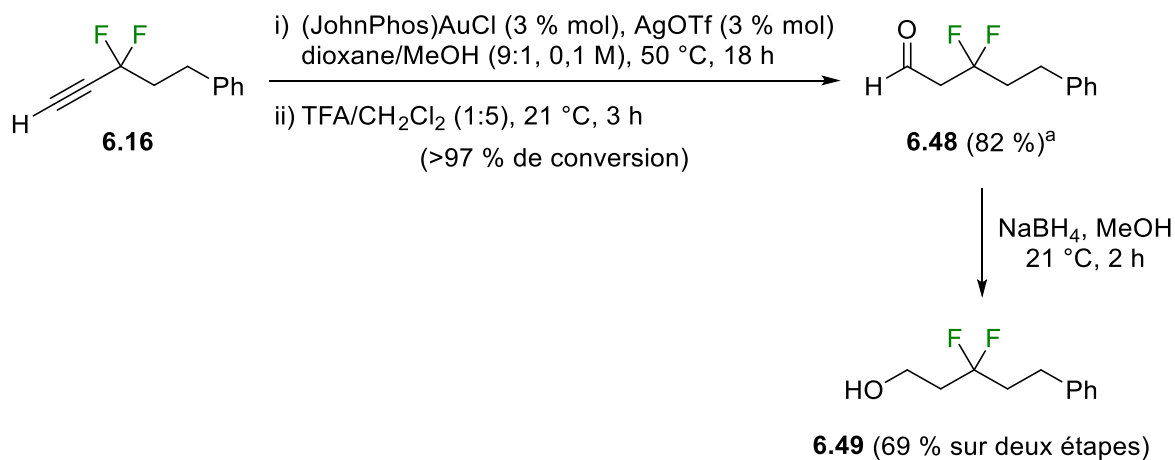
²⁵² Pour une étude sur la déoxofluoration de 2-alkyl-2-hydroxymalonates de diéthyle, voir : Lepri, S.; Buonerba, F.; Maccaroni, P.; Goracci, L.; Ruzziconi, R. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 82.

rendement RMN n'était que de 46 % (**Schéma 6.11a**). Fait notable, comme l'hydrolyse avec l'acide chlorhydrique était excessivement lente, nous avons eu recours à un traitement avec de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. Ceci dit, une optimisation de l'étape d'hydrométhoxylation nous a permis d'identifier le (JohnPhos)AuCl comme étant un précatalyseur menant à une espèce active plus efficace, permettant d'atteindre la conversion quasi complète de **6.16** en 18 heures à 50 °C, le tout avec une charge catalytique de seulement 3 % mol. Après l'étape d'hydrolyse, nous avons ainsi pu observer la formation de **6.48** par RMN à hauteur de 82 % (**Schéma 6.11b**). Toutefois, comme **6.48** se décompose partiellement lors de la chromatographie sur gel de silice, nous avons préféré isoler l'alcool correspondant **6.49**, obtenu par réduction au borohydure de sodium.

(a) Résultat initial



(b) Système optimisé



^a Rendement estimé par RMN ^{19}F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 6.11. Hydratation d'un substrat présentant un alcyne terminal.

Nous croyons que cette réactivité moindre de **6.16** vis-à-vis des autres *gem*-difluorures propargyliques s'explique par la possibilité d'un nouveau chemin réactionnel. En effet, le

complexe π initialement formé présente la possibilité de se réarranger au vinylidène d'or correspondant (**Schéma 6.12**) et cette espèce pourrait bien être un état de repos (*resting state*) hors-cycle de la transformation.^{88a,253}

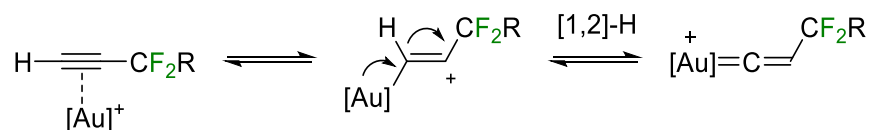


Schéma 6.12. Réarrangement du complexe π à un vinylidène d'or.

Enfin, nous avons souhaité jeter un coup d'œil rapide à la possibilité d'effectuer la réaction d'hydratation avec d'autres métaux que l'or. Nous avons donc repris des conditions de la littérature catalysées au fer^{117c} et au cuivre^{118b} ayant permis l'hydratation d'alcynes internes et les avons appliquées au *gem*-difluorure propargylique **6.1** (**Schéma 6.13**). Malheureusement, nous ne sommes jamais parvenus à observer la formation de la 3,3-difluorocétone **6.17**.

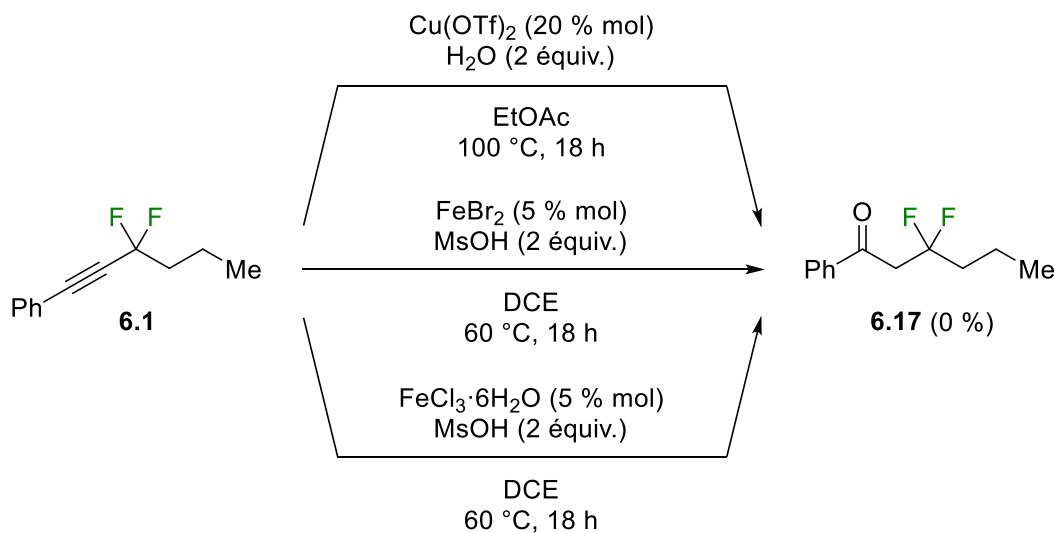


Schéma 6.13. Essais infructueux relatifs à la catalyse au fer et au cuivre pour l'hydratation des *gem*-difluorures propargyliques.

²⁵³ (a) Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864; (b) Xu, Y.; Hu, X.; Shao, J.; Yang, G.; Wu, Y.; Zhang, Z. *Green Chem.* **2015**, *17*, 532; (c) Nunes dos Santos Comprido, L.; Klein, J. E. M. N.; Knizia, G.; Kästner, J.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2892.

6.2.2 Hydroalkoxylation intramoléculaire des *gem*-difluorures propargyliques

Jusqu'ici, nous avons observé une excellente sélectivité lors de l'étape d'hydrométhoxylation des *gem*-difluorures propargyliques. Pour la suite du projet, nous nous sommes questionnés à savoir si une réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire présenterait la même régiosélectivité. Ceci impliquerait donc qu'un alcool doive être présent sur le substituant en R¹ ou en R² de l'alcyne et, à ce jour, nous ne sommes attardés qu'au second scénario, lequel mènerait à la formation d'hétérocycles fluorés (**Schéma 6.14**). Une transformation fort similaire catalysée à l'argent a d'ailleurs été rapportée par Hammond pour la préparation de dérivés fluorés du furane (voir **Schéma 1.35**, p. 29).⁷⁴

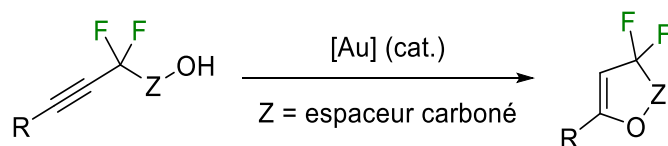
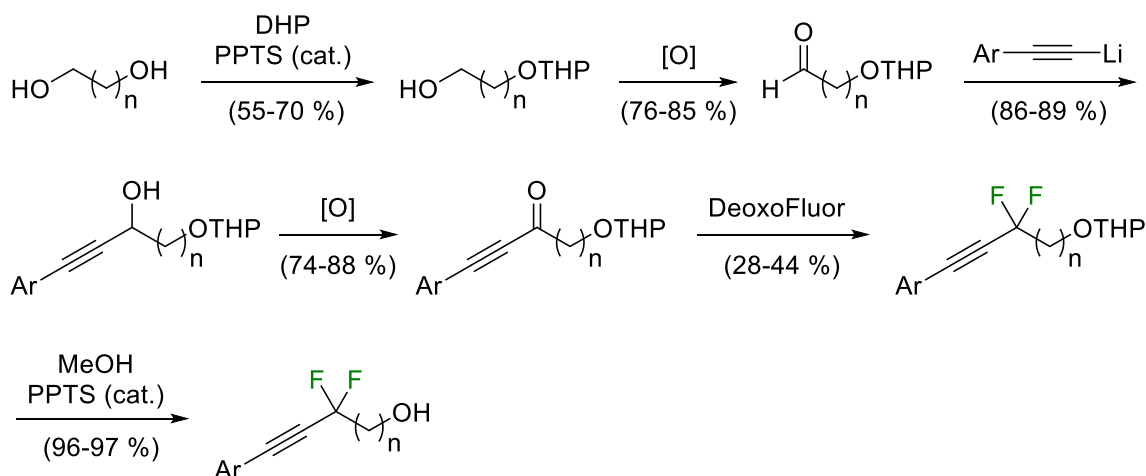


Schéma 6.14. Proposition relative à la cyclisation des *gem*-difluorures propargyliques par hydroalkoxylation intramoléculaire.

Concernant la préparation des alcools fluorés, nous souhaitons emprunter une voie de synthèse analogue à celle à laquelle nous avons jusqu'ici eu recours pour la préparation des *gem*-difluorures propargyliques (voir **Schéma 6.4**, p. 225). Un défi se présentait toutefois puisque la fonction alcool ne devait pas être touchée par l'étape de déoxofluoration. Nous avons éventuellement trouvé qu'un groupement protecteur THP était une excellente option puisqu'il a su tolérer les conditions de déoxofluoration et que sa déprotection subséquente a pu se faire dans des conditions douces qui n'ont pas affecté le motif *gem*-difluoré. Les synthèses se sont donc fait en six à sept étapes à partir de diols ou d' α -hydroxyesters où l'introduction du groupement THP s'est toujours effectuée dès la première étape (**Schéma 6.15**). Petit coup de chance ici, alors que chacune des voies de synthèse impliquait le passage par au moins une paire de diastéréoisomères, ceci n'est jamais venu compliquer la purification des produits attendus. À ce jour, nous sommes parvenus à la synthèse de trois de ces alcools, soit les composés **6.50-6.52**.

À partir de diols



À partir d' α -hydroxyesters α -substitués

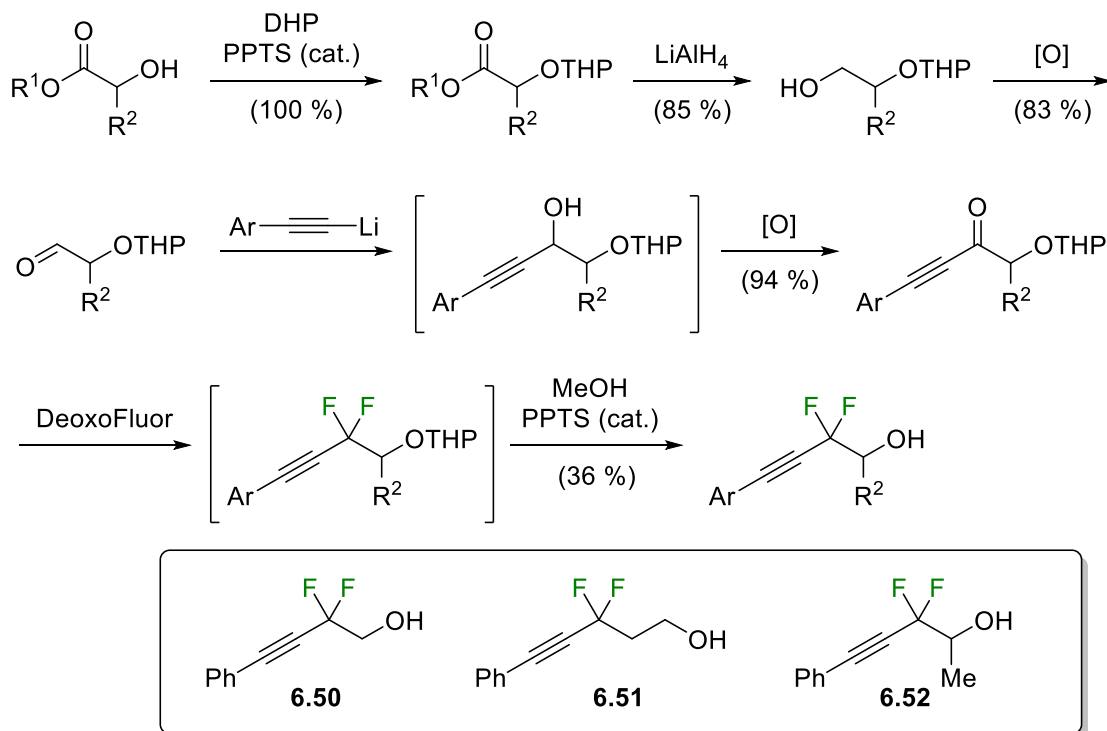
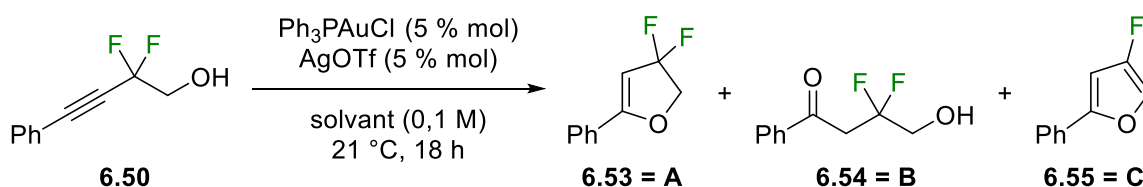


Schéma 6.15. Préparation des *gem*-difluorures propargyliques porteurs d'un alcool.

Nous avons par la suite débuté par l'optimisation de la cyclisation de l'alcool homopropargylique *gem*-difluoré **6.50** (Tableau 6.2). Le produit attendu de la réaction était le 2,3-dihydrofurane *gem*-difluoré **6.53**, soit un éther d'énol cyclique, et nous l'avons d'ailleurs observé dans un rendement RMN de 74 % dès notre premier essai dans le THF à

température ambiante (**entrée 1**). Nous avons cependant été en mesure de détecter la formation du produit d'hydratation **6.54** dans un rendement de 16 % et du produit d'aromatisation **6.55** dans un rendement de 6 %. Un résultat franchement similaire a été obtenu lorsque nous avons plutôt eu recours à l'éther diéthylique comme solvant (**entrée 2**). Nous avons suggéré que des traces d'eau présentes dans le mélange réactionnel étaient responsables de la formation de **6.54**. L'ajout de tamis moléculaire au mélange réactionnel se sera montré fort bénéfique, avec une hausse du rendement RMN de **6.53** dans le THF à plus de 97 % (**entrée 3**). Nous avons par la suite remarqué que la réaction mène presque exclusivement au fluorofurane **6.55** lorsqu'un solvant non étheré est employé, notamment avec un rendement de 80 % dans le toluène (**entrées 4 à 6**). À partir de ce point, nous avons donc vu l'opportunité d'exploiter cette différence draconienne de sélectivité en fonction du solvant et de poursuivre une optimisation en deux temps : une pour favoriser la formation du 2,3-dihydrofurane **6.53** et une autre pour l'obtention préférentielle du fluorofurane **6.55**.

Tableau 6.2. Premiers essais relatifs à l'hydroalkoxylation intramoléculaire de **6.50**.



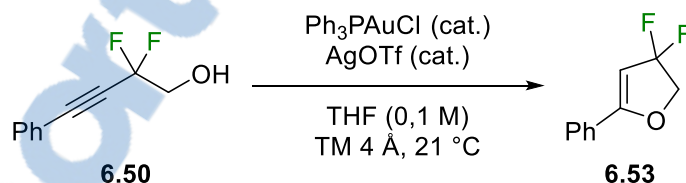
Entrée	Solvant	Conv. ^a (%)	Rend. ^a (%)		
			A	B	C
1	THF	100	74	16	6
2	Et ₂ O	100	74	13	10
3	THF ^b	100	>97	<1	<1
4	CH ₃ CN	100	0	2	49
5	CH ₂ Cl ₂	100	0	0	19
6	toluène	100	0	0	80

^a Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^b Du tamis moléculaire 4 Å a été ajouté au milieu réactionnel.

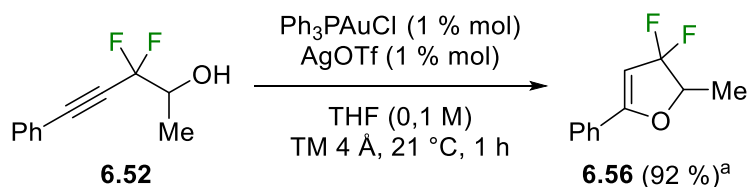
Alors que nous pouvions d'ores et déjà être très satisfaits des conditions réactionnelles pour la synthèse de **6.53**, nous étions intéressés à pousser les limites du système à son maximum, mais aussi à valider l'importance de chacun des réactifs. Ainsi, nous avons pu montrer qu'employés seuls, le Ph_3PAuCl (**entrée 2**) et le triflate d'argent (**entrée 3**) présentent une activité bien moins importante que lorsqu'on les utilise ensemble (**entrée 1**). Cette synergie des deux réactifs laisse bien entendre que le Ph_3PAuOTf formé *in situ* constitue le vrai catalyseur de la réaction. La transformation est rapide, étant complète en moins d'une heure (**entrée 4**). En fait, il a été possible d'abaisser la charge catalytique à 1 % mol et de conserver un rendement supérieur à 97 % (**entrée 5**). Par principe, nous avons même montré que la réaction est possible avec seulement 0,1 % mol de catalyseur, mais la conversion est alors incomplète en 1 heure (**entrée 6**). De toute façon, à l'échelle où nous travaillions, il était pratiquement ingérable de travailler avec une si petite charge catalytique. C'est ce pourquoi nous avons considéré l'emploi de 1 % mol de catalyseur comme étant optimal. Malheureusement, malgré tous nos efforts, **6.53** s'est montré trop instable pour pouvoir être isolé et n'a pu être observé que par RMN. Le même constat tient pour la cyclisation de l'alcool **6.52**, laquelle fonctionne aussi très bien (**Schéma 6.16**).

Tableau 6.3. Optimisation de la cyclisation de **6.50** au 2,3-dihydrofurane **6.53**.



Entrée	Ph_3PAuCl (% mol)	AgOTf (% mol)	Temps (h)	Conv. ^a (%)	Rend. ^a (%)
1	5	5	18	100	>97
2	5	0	18	0	0
3	0	5	18	29	28
4	5	5	1	100	>97
5	1	1	1	100	>97
6	0,1	0,1	1	59	60

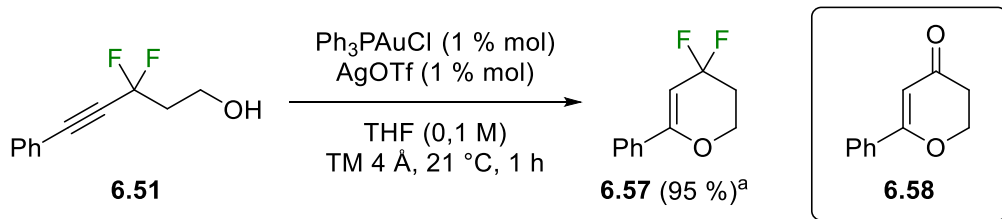
^a Estimé par RMN ^{19}F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.



^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 6.16. Cyclisation de **6.52** au 2,3-dihydrofurane *gem*-difluoré **6.56**.

Les mêmes conditions réactionnelles ont également pu être employées avec succès dans la cyclisation de **6.51** au 3,4-dihydro-2*H*-pyrane *gem*-difluoré **6.57** (**Schéma 6.17**). Le produit se dégrade toutefois complètement au cours de la purification pour ne donner que la 2,3-dihydro-4*H*-pyran-4-one **6.58**.



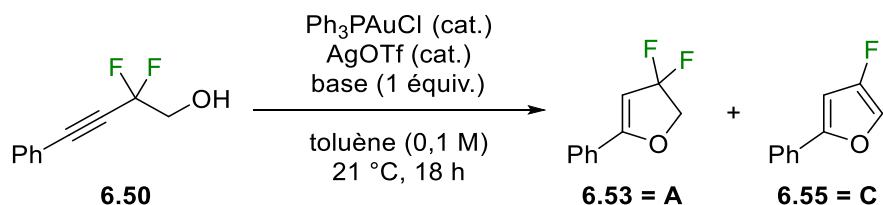
^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 6.17. Cyclisation de **6.51** au 3,4-dihydro-2*H*-pyrane **6.57**.

Enfin, concernant la préparation du fluorofurane **6.55** à partir de l'alcool **6.50**, nous avons proposé que sa formation découle de la cyclisation au 2,3-dihydrofurane **6.53** suivie d'une étape d'élimination de HF. C'est pourquoi nous avons suggéré que l'ajout d'une base au milieu réactionnel puisse hausser le rendement de façon significative (**Tableau 6.4**). Alors que sans base nous avons atteint un rendement de 80 % en 18 heures (**entrée 1**), l'ajout de triéthylamine a eu un effet totalement opposé à celui escompté en inhibant l'étape d'aromatisation, ce que nous nous expliquons d'ailleurs encore mal (**entrée 2**). Lorsque nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'une base inorganique, le carbonate de potassium, nous n'avons remarqué qu'une très légère hausse du rendement RMN à 83 % (**entrée 3**), que nous n'avons toutefois pas jugée suffisamment significative. Pour leur simplicité, nous avons donc considéré les conditions initiales comme étant optimales, nous permettant ainsi d'isoler **6.55** dans un rendement de 63 % (**entrée 1**). Quoique nous soyons

parvenus à purifier **6.55** et à le caractériser, il faut le manipuler rapidement, car il est lui aussi prompt à se décomposer.

Tableau 6.4. Optimisation de la cyclisation de **6.50** au fluorofurane **6.55**.



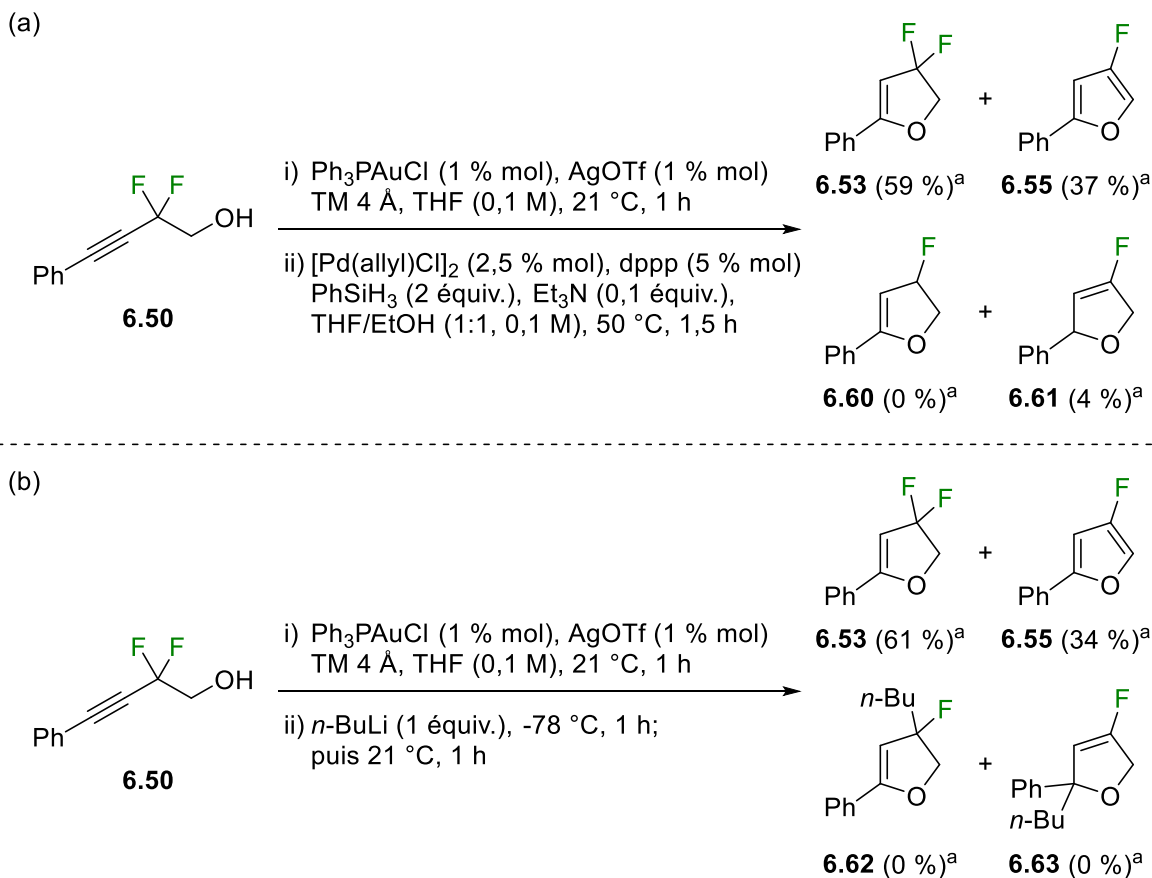
Entrée	Base	Conv. ^a (%)	Rend. ^a (%)	
			A	C
1	-	100	0	80 (63) ^b
2	Et ₃ N	100	80	6
3	K ₂ CO ₃	100	0	83

^a Estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

^b Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

À ce stade-ci, le problème auquel nous faisons face était qu'aucun des produits directs de l'hydroalkoxylation intramoléculaire ne pouvait être isolé, faute de stabilité. Pour pallier ceci, nous avons investigué la possibilité d'effectuer une transformation directement sur le brut réactionnel et de n'isoler que le produit résultant de cette seconde étape. Alors que plusieurs options s'offraient à nous, peu ont jusqu'ici su fournir les produits attendus. Le détail de ces essais est présenté ci-après.

D'abord, rappelons que Hammond avait déjà procédé à la synthèse de 2,3-dihydrofuranes *gem*-difluorés analogues aux nôtres et, dans leur cas aussi, il s'était avéré impossible d'isoler les produits (voir **Schéma 1.35**, p. 29).⁷⁴ Les auteurs avaient par la suite montré la possibilité de traiter le brut réactionnel avec de la silice pour former des fluorofuranes fluorés. Toutefois, comme nous avons déjà établi une méthode pour la préparation des fluorofuranes, cette avenue ne nous intéressait pas vraiment. Une réaction d'hydrogénation a également été rapportée, mais dans des conditions dures avec du noir de palladium (200

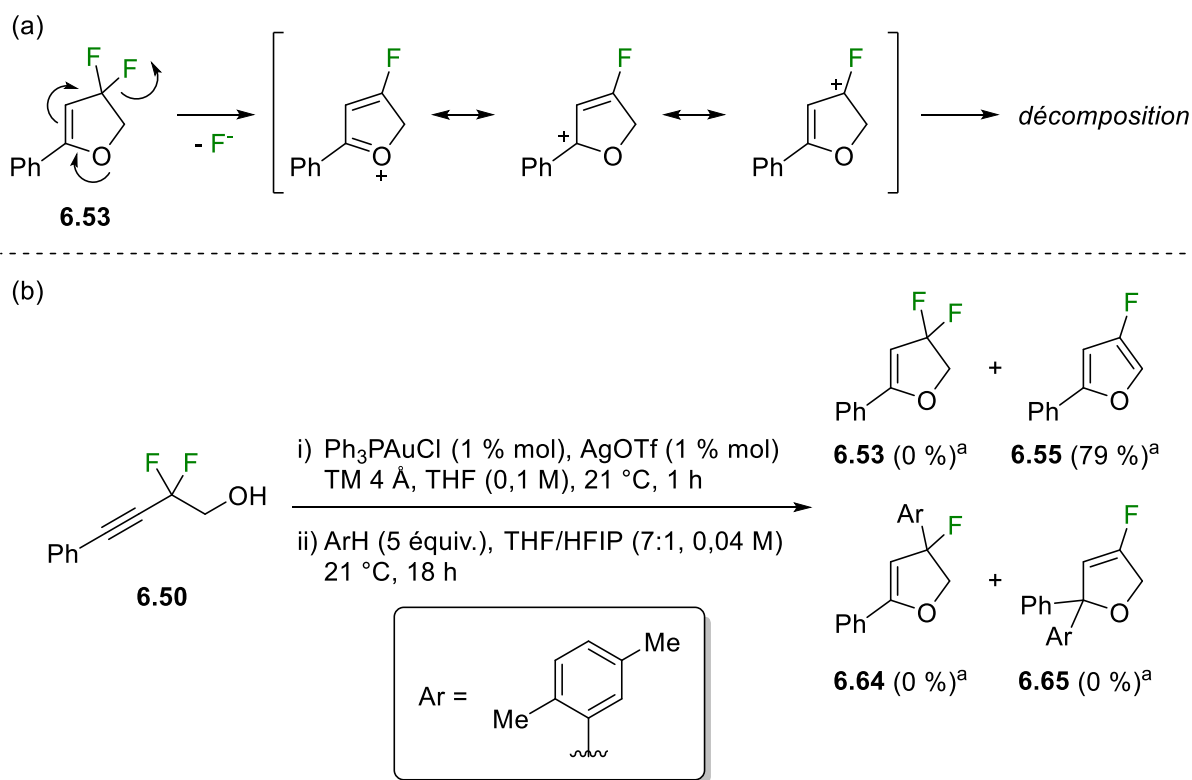


^a Rendement estimé par RMN ^{19}F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 6.19. Essais relatifs à une séquence de cyclisation de **6.50** suivie d'une transformation du motif 3,3-difluoropropène.

La prochaine transformation est inspirée du mode de décomposition que nous proposons pour le 2,3-dihydrofurane **6.53**. En effet, nous croyons que la délocalisation des électrons de l'oxygène peut faciliter l'éjection d'un fluorure pour générer un carbocation. Une polymérisation par réaction de Friedel-Crafts expliquerait ensuite le passage spontané d'une huile transparente à un solide noir (**Schéma 6.20a**). Nous nous sommes donc questionnés à savoir s'il serait possible de contrôler cette réactivité en exploitant nos connaissances sur la réaction de Friedel-Crafts des fluorures organiques permise par les liaisons hydrogène (voir **Schéma 1.9**, p. 13, et **Schéma 5.8**, p. 189). Dans ces conditions, **6.53** est entièrement consommé et l'aromatization au fluorofurane **6.55** domine, mais nous observons également un nouveau produit à hauteur de 21 %. Cependant, les analyses RMN paraissent indiquer qu'il ne s'agit pas de **6.64** ni de **6.65** (**Schéma 6.20b**). Il faut noter toutefois que pour ce

premier essai, nous avons employé le THF comme co-solvant plutôt que le dichlorométhane et c'est peut-être ce qui a contribué au présent échec (voir **Tableau 5.1**, p. 188).



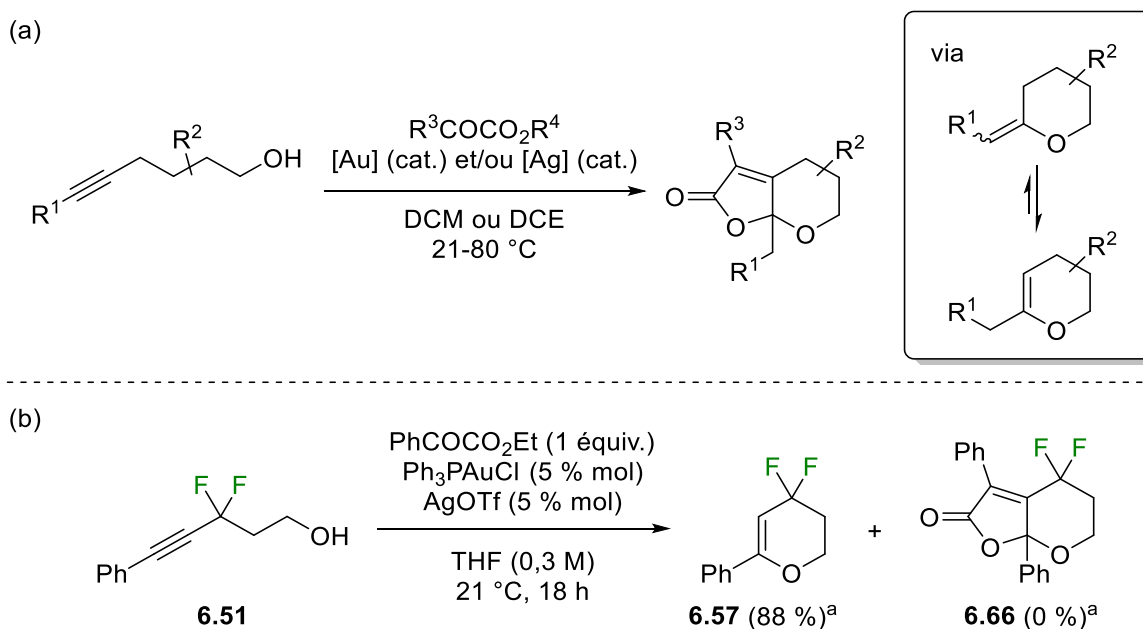
^a Rendement estimé par RMN ^{19}F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 6.20. Mode de décomposition de **6.53** par éjection d'un fluorure et tentative de trapper le carbocation résultant dans une réaction de Friedel-Crafts.

Enfin, la dernière transformation que nous avons essayée à ce jour s'inspire de travaux récents de Kontham²⁵⁵ où des furo[2,3-*b*]pyran-2-ones ont été préparées par cyclisation en cascade de 5-hexyn-1-ols et d' α -cétoesters catalysée à l'or et/ou à l'argent (**Schéma 6.21a**). Les auteurs proposent un mécanisme passant par l'intermédiaire d'un 3,4-dihydro-2*H*-pyrane, qui rappelle énormément la structure du produit **6.57**. Nous imaginions donc la possibilité de préparer la furo[2,3-*b*]pyran-2-one *gem*-difluorée **6.66** en procédant à l'hydroalkoxylation intramoléculaire de **6.51** en présence d'un α -cétoester. Alors que la

²⁵⁵ Thorat, S. S.; Kataria, P.; Kontham, R. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 872.

réaction dans le THF n'a fourni que le produit de cyclisation **6.57** (Schéma 6.21b), la réaction dans le dichlorométhane a pour sa part mené à la décomposition complète en produits non fluorés. Il ne faut cependant pas trop s'étonner de ces résultats : nous avons déjà montré que l'hydrométhoxylation intramoléculaire est problématique dans le dichlorométhane (voir **Tableau 6.2**, p. 242), tandis que Kontham a rapporté que dans leur cas la formation des furo[2,3-*b*]pyran-2-ones échoue dans le THF.²⁵⁵ Individuellement, ces deux réactions donnent cependant des résultats intéressants dans le toluène et il s'agit peut-être d'une avenue intéressante à emprunter pour la préparation de **6.66**.



^a Rendement estimé par RMN ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

Schéma 6.21. Préparation de furo[2,3-*b*]pyran-2-ones et tentative d'adapter la méthode à la préparation de l'analogue *gem*-difluoré **6.66**.

6.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons débuté par développer une réaction d'hydratation catalysée à l'or des *gem*-difluorures propargyliques qui s'est avérée hautement, voire exclusivement régiosélective pour la formation des 3,3-difluorocétones, des composés qui étaient autrement difficiles d'accès. Ainsi, la réaction représente un cas rare de l'addition régiosélective d'un nucléophile oxygéné sur un alcyne interne par catalyse à l'or. Une étude

computationnelle de la transformation indique que le biais électronique induit par le fragment difluorométhylène est à la source de cette régiosélectivité inusitée. Pour la suite, il pourrait être intéressant de voir l'effet qu'aurait un groupement électroattracteur de l'autre côté de l'alcyne, notamment à savoir si l'on érode la sélectivité ou si on inhibe totalement la réaction d'hydratation. La transformation pourrait également être étendue aux (trifluorométhyl)alcynes ou encore être adaptée à l'utilisation de nucléophiles centrés sur d'autres atomes que l'oxygène.

Dans un deuxième volet, nous avons mis au point une réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire pour la préparation d'hétérocycles fluorés, mais la plupart d'entre eux s'avèrent instables. Pour pallier ce problème, nous avons suggéré de procéder à une réaction subséquente desdits hétérocycles et d'isoler les composés résultants. Jusqu'ici, nous n'avons toutefois pas identifié des conditions réactionnelles adéquates pour parvenir à cette fin.

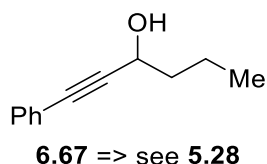
6.4 Partie expérimentale

6.4.1 Commentaires généraux

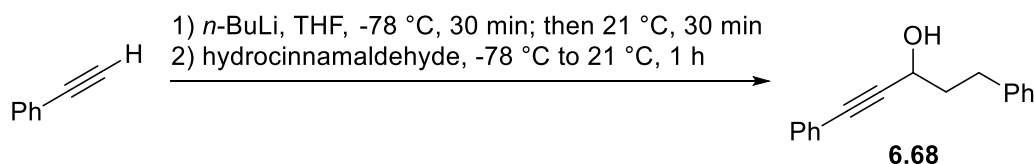
All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents. Et₂O, THF, CH₃CN, CH₂Cl₂ and toluene were purified using a Vacuum Atmospheres Inc. solvent purification system. All other commercially available compounds were used as received. Thin-layer chromatography (TLC) analysis of reaction mixtures was performed using Silicycle silica gel 60 Å F254 TLC plates, and visualized under UV or by staining with either potassium permanganate, *p*-anisaldehyde or phosphomolybdic acid. Flash column chromatography was carried out on Silicycle silica gel 60 Å, 230–400 mesh. ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra were recorded in CDCl₃ at room temperature using Agilent DD2 500 and Varian Inova 400 spectrometers. ¹H and ¹³C NMR chemical shifts are reported in ppm downfield of tetramethylsilane and are respectively referenced to tetramethylsilane ($\delta = 0.00$ ppm) and residual solvent ($\delta = 77.16$ ppm). For ¹⁹F NMR, CFC₃ is used as the external standard. Multiplicities are reported using the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentet, sext = sextet, m = multiplet, bs = broad signal. High-resolution mass spectra were obtained on a LC/MS–TOF Agilent 6210 using

electrospray ionization (ESI) or atmospheric pressure photoionization (APPI). Infrared spectra were recorded using a Thermo Scientific Nicolet 380 FT-IR spectrometer or an ABB MB3000 FT-IR spectrometer. Melting points were recorded on a Stanford Research System OptiMelt capillary melting point apparatus and are uncorrected.

6.4.2 Synthèse des alcools propargyliques

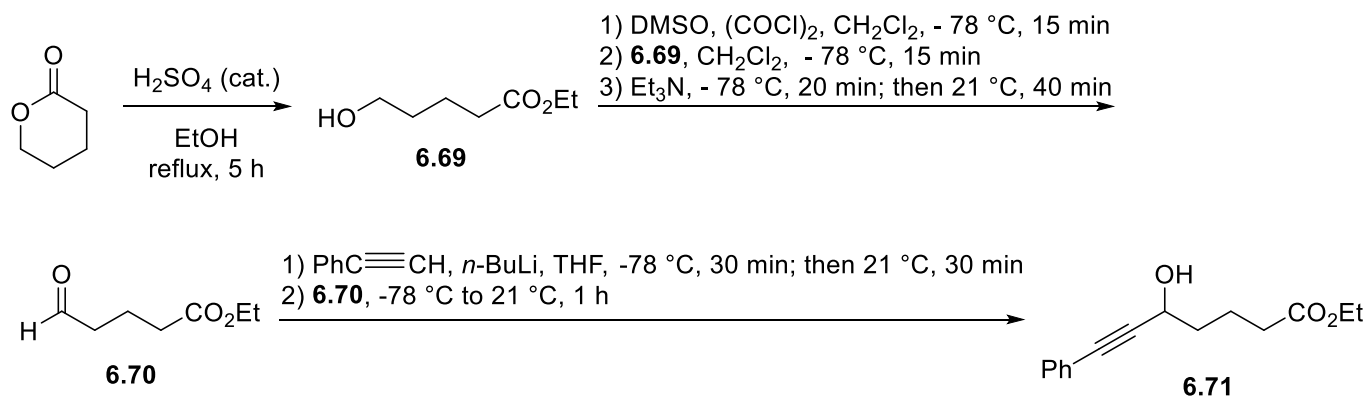


1-Phenylhex-1-yn-3-ol (6.67). See the preparation of compound **5.28**, p. 198.



1,5-Diphenylpent-1-yn-3-ol (6.68). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of phenylacetylene (4.0 mL, 36.5 mmol) in THF (100 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 13.4 mL, 33.4 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and hydrocinnamaldehyde (4.0 mL, 30.4 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (3.74 g, 52%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁵⁶

²⁵⁶ Kapeller, D. C.; Kocienski, P. J. *Synthesis* **2010**, 22, 3811.



Ethyl 5-hydroxypentanoate (6.69). To a solution of δ -valerolactone (1.85 mL, 20.0 mmol) in dry ethanol (40 mL) was added sulfuric acid (2 drops). The mixture was heated to reflux for 5 hours, after which it was brought to 0 °C. NaHCO_3 (200 mg) was added and the suspension was stirred for 10 minutes. The solids were filtered off, and ethanol was removed *in vacuo*. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (2.21 g, 76%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% MeOH/ CH_2Cl_2 . Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁵⁷

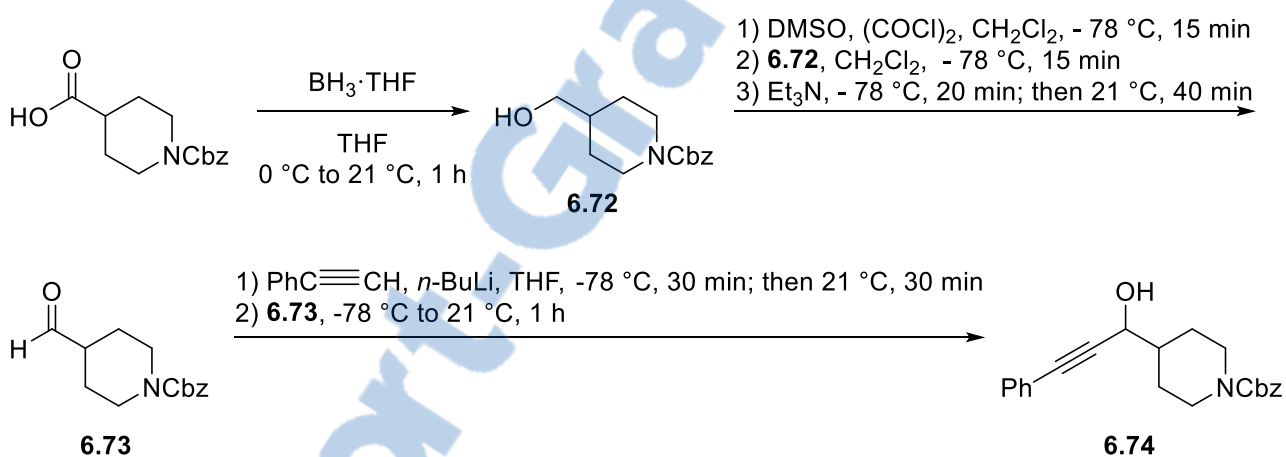
Ethyl 5-oxopentanoate (6.70). To a -78 °C solution of oxalyl chloride (1.55 mL, 18.1 mmol) in CH_2Cl_2 (140 mL) was added DMSO (2.57 mL, 36.2 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 15 minutes. A solution of alcohol **6.69** (2.21 g, 15.1 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at -78 °C for 15 minutes. Et_3N (12.6 mL, 90.6 mmol) was added, the solution was stirred at -78 °C for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.80 g, 82%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 20% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁵⁸

Ethyl 5-hydroxy-7-phenylhept-6-ynoate (6.71). To a -78 °C solution of phenylacetylene (0.60 mL, 5.50 mmol) in THF (14 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.2 mL, 5.50 mmol) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, and then at room temperature

²⁵⁷ Rios, M. R.; Salazar, E.; Olivo, H. F. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2008**, *54*, 61.

²⁵⁸ Xu, G.; Micklatcher, M.; Silvestri, M. A.; Hartman, T. L.; Burrier, J.; Osterling, M. C.; Wargo, H.; Turpin, J. A.; Buckweitz, Jr., R. W.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4092.

for 30 minutes. The solution was brought back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of aldehyde **6.70** (721 mg, 5.00 mmol) in THF (3 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.02g, 83%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 10% EtOAc /hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3421, 2938, 2202, 1730, 1713, 1489, 1151, 1025, 755, 691\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 4.62 (q, 1H, $J = 5.8\text{ Hz}$), 4.14 (q, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.40 (t, 2H, $J = 6.8\text{ Hz}$), 2.12 (dd, 1H, $J = 5.7, 2.2\text{ Hz}$), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.26 (t, 3H, $J = 7.1\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 131.8, 128.6, 128.5, 122.6, 89.8, 85.2, 62.6, 60.5, 37.2, 34.0, 20.8, 14.4; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ - [\text{H}_2\text{O}]$ 229.1223; found 229.1229.



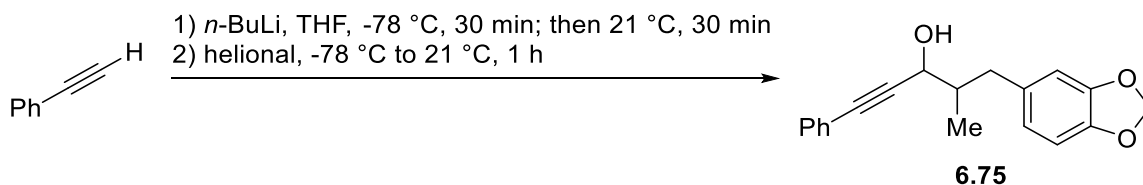
Benzyl 4-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylate (6.72). To a solution of 1-((benzyloxy)carbonyl)piperidine-4-carboxylic acid (1.79 g, 6.80 mmol) in THF (26 mL), was added $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 M in THF, 8.16 mL, 8.16 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Methanol (15 mL) was then added and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was taken up in EtOAc and saturated NaHCO_3 was added. The layers were separated, and the organic layer was dried with MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁵⁹

Benzyl 4-formylpiperidine-1-carboxylate (6.73). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of oxalyl chloride (0.39 mL, 4.51 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added DMSO (0.64 mL, 9.03 mmol) and

²⁵⁹ Boyer, N.; Gloanec, P.; De Nanteuil, G.; Jubault, P.; Quirion, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4277.

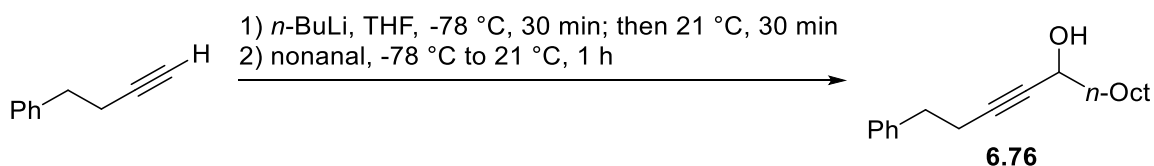
stirring was continued at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. A solution of alcohol **6.72** (938 mg, 3.76 mmol) in CH_2Cl_2 (18 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. Et_3N (3.15 mL, 22.6 mmol) was added, the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (724 mg, 78%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 30% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁵⁹

Benzyl 4-(1-hydroxy-3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylate (6.74). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of phenylacetylene (0.34 mL, 3.12 mmol) in THF (7 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 1.25 mL, 3.12 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of aldehyde **6.73** (702 mg, 2.84 mmol) in THF (3 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (854 mg, 86%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 40% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3236, 2984, 2895, 1625, 1398, 1200, 906, 724, 694\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 8H), 5.14 (s, 2H), 4.42 (d, 2H, $J = 6.0\text{ Hz}$), 4.29 (d, 2H, $J = 26.6\text{ Hz}$), 2.79 (bs, 2H), 2.45 (bs, 1H), 1.96-1.76 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 136.9, 131.8, 128.63, 128.56, 128.4, 128.0, 127.9, 122.5, 88.4, 86.3, 67.2, 66.7, 43.9, 42.7, 28.0, 27.5; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.1751; found 350.1748.

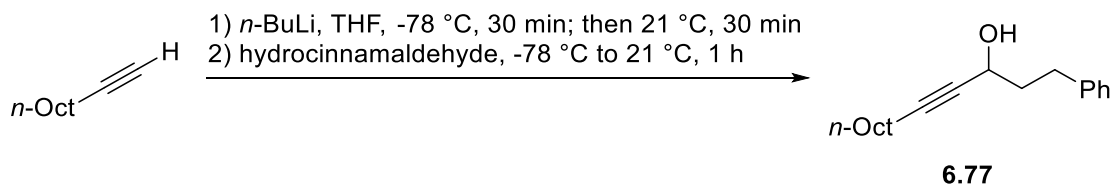


5-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol (6.75). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of phenylacetylene (0.60 mL, 5.50 mmol) in THF (17 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.2 mL, 5.50 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes,

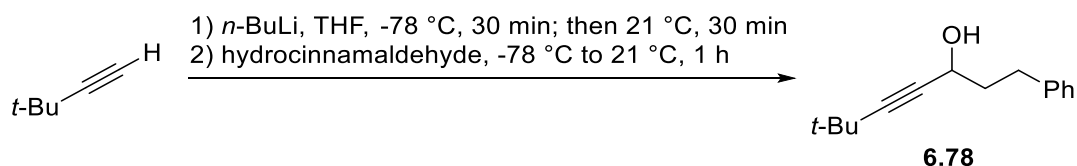
and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and helional (0.83 mL, 5.00 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.10 g, 75%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% EtOAc /hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3399, 2876, 1487, 1241, 1186, 1035, 928, 800, 754, 689\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.47-7.43 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 6.75-6.71 (m, 2H), 6.67 (t, 1H, $J = 7.6\text{ Hz}$), 5.93 (s, 2H), 4.51-4.73 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, $J = 7.0\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 147.71, 147.67, 145.92, 145.91, 134.4, 134.1, 131.9, 131.8, 128.61, 128.58, 128.48, 128.46, 122.72, 122.74, 122.21, 122.15, 109.7, 109.6, 108.3, 108.2, 100.9, 89.2, 88.4, 86.5, 86.1, 66.7, 66.4, 42.0, 41.8, 39.1, 38.5, 15.0, 14.7; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ - [\text{H}_2\text{O}]$ 277.1223; found 277.1203.



1-Phenyltridec-3-yn-5-ol (6.76). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of 4-phenyl-1-butyne (0.77 mL, 5.50 mmol) in THF (17 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.2 mL, 5.50 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and nonanal (0.86 mL, 5.00 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.27 g, 93%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 20% EtOAc /hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3291, 2922, 2853, 2212, 1672, 1454, 1339, 1029, 745, 696\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.29 (t, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.22-7.20 (m, 3H), 4.32 (tdt, 1H, $J = 6.6, 4.6, 2.0\text{ Hz}$), 2.82 (t, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.51 (td, 2H, $J = 7.5, 2.0\text{ Hz}$), 1.41-1.36 (m, 3H), 1.32-1.24 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.9\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 140.7, 128.6, 128.5, 126.4, 84.8, 82.3, 62.9, 38.3, 35.2, 32.0, 29.7, 29.5, 29.4, 25.3, 22.8, 21.0, 14.3; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ - [\text{H}_2\text{O}]$ 255.2107; found 255.2095.



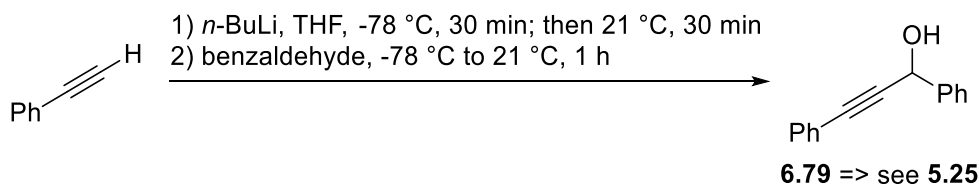
1-Phenyltridec-4-yn-3-ol (6.77). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of 1-decyne (6.6 mL, 36.5 mmol) in THF (100 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 13.4 mL, 33.4 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and hydrocinnamaldehyde (4.0 mL, 30.4 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (3.81 g, 46%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶⁰



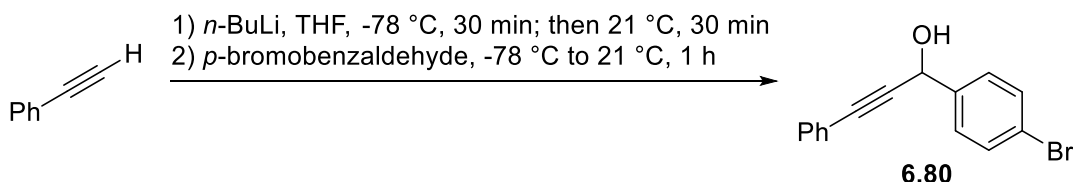
6,6-Dimethyl-1-phenylhept-4-yn-3-ol (6.78). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of 3,3-dimethyl-1-butyne (0.80 mL, 6.50 mmol) in THF (20 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.6 mL, 6.50 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and hydrocinnamaldehyde (0.86 mL, 5.91 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (470 mg, 37%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶¹

²⁶⁰ Kunishima, M.; Nakata, D.; Tanaka, S.; Hioki, K.; Tani, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9927.

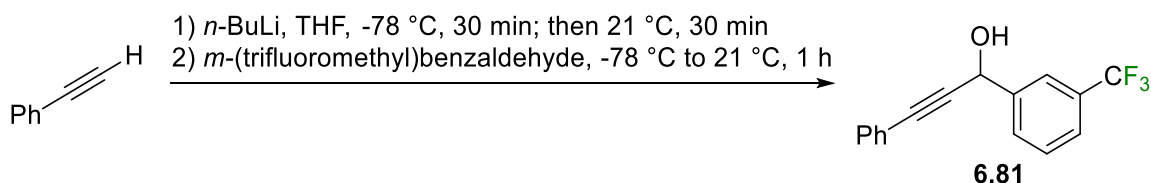
²⁶¹ Boussonnière, A.; Bénéteau, R.; Zimmermann, N.; Lebreton, J.; Dénès, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5613.



1,3-Diphenylprop-2-yn-1-ol (6.79). See the preparation of compound 5.25, p. 201.



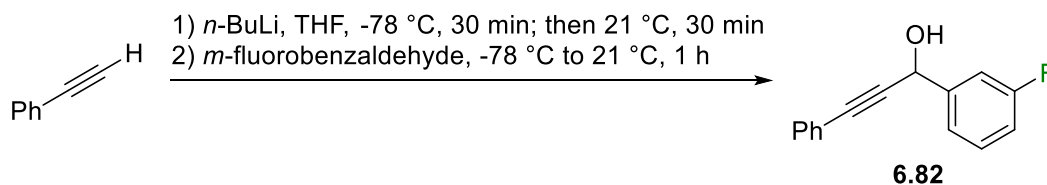
1-(4-Bromophenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-ol (6.80). To a -78 °C solution of phenylacetylene (0.60 mL, 5.50 mmol) in THF (17 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.2 mL, 5.50 mmol) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to -78 °C and *p*-bromobenzaldehyde (925 mg, 5.00 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO₃ was added. The mixture was extracted with Et₂O (3x), washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.35 g, 94%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 25% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶²



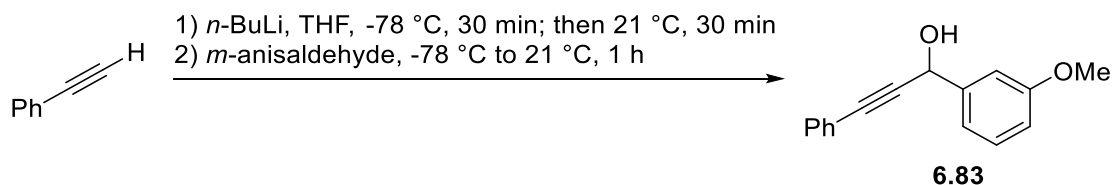
3-Phenyl-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-ol (6.81). To a -78 °C solution of phenylacetylene (0.60 mL, 5.50 mmol) in THF (17 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.2 mL, 5.50 mmol) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to -78 °C and *m*-(trifluoromethyl)benzaldehyde (0.67 mL, 5.00 mmol) was added. The mixture was stirred

²⁶² Chen, L.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3151.

at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO₃ was added. The mixture was extracted with Et₂O (3x), washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.27 g, 92%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 20% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶³



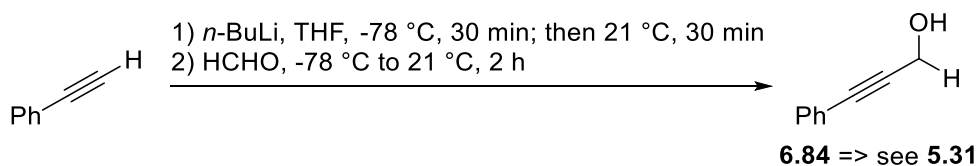
1-(3-Fluorophenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-ol (6.82). To a -78 °C solution of phenylacetylene (0.60 mL, 5.50 mmol) in THF (17 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.2 mL, 5.50 mmol) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to -78 °C and 3-fluorobenzaldehyde (0.53 mL, 5.00 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO₃ was added. The mixture was extracted with Et₂O (3x), washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.09 g, 96%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 20% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶³



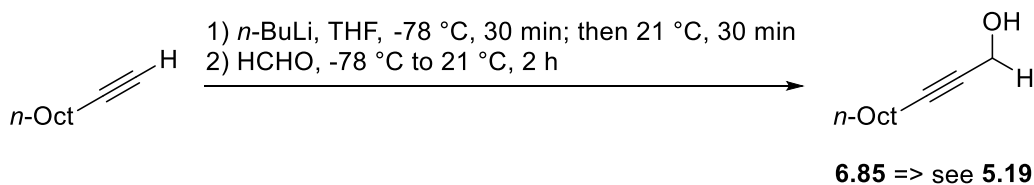
1-(3-Methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-ol (6.83). To a -78 °C solution of phenylacetylene (0.60 mL, 5.50 mmol) in THF (17 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.2 mL, 5.50 mmol) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to -78 °C and *m*-anisaldehyde (0.61 mL, 5.00 mmol) was added. The mixture was stirred at room

²⁶³ Li, H.; Li, X.; Xue, F.; Huang, Y.; Jin, W.; Wan, B. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 2013.

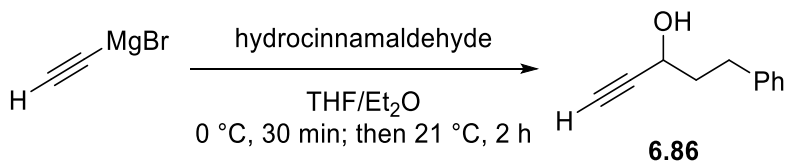
temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (852 mg, 72%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 20% EtOAc /hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²²⁴



3-Phenylprop-2-yn-1-ol (6.84). See the preparation of compound **5.31**, p. 202.

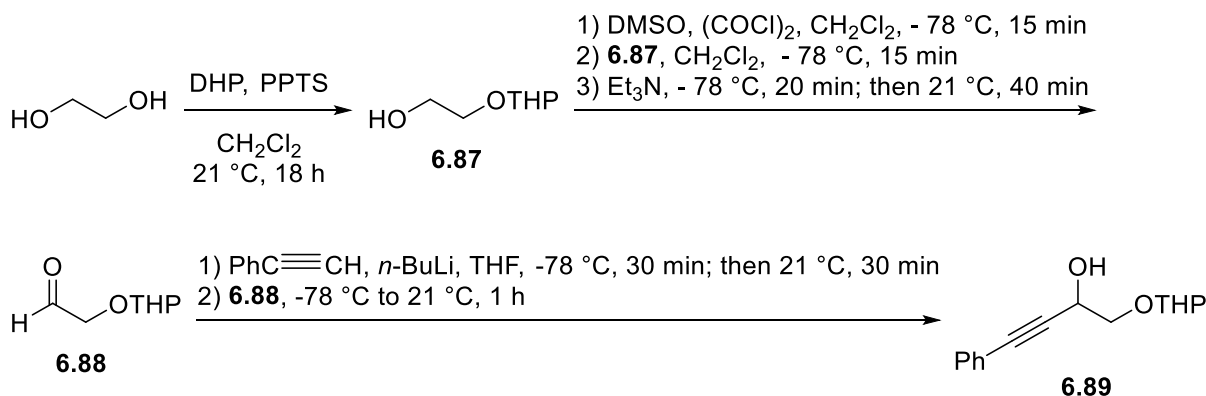


Undec-2-yn-1-ol (6.85). See the preparation of compound **5.19**, p. 200.



5-Phenylpent-1-yn-3-ol (6.86). To a 0 °C solution of hydrocinnamaldehyde (1.46 mL, 10 mmol) in Et_2O (20 mL) was slowly added ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 24 mL, 12 mmol), and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, and then at room temperature for 2 hours. Saturated NH_4Cl was added and the mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine (1x), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.40 g, 88%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 20% EtOAc /hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶⁴

²⁶⁴ Cheng, L.-J.; Cordier, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13734.



2-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethan-1-ol (6.87). Ethylene glycol (2.52 mL, 45.0 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (92 mL) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (113 mg, 0.450 mmol) was added. A solution of 3,4-dihydro-2*H*-pyran (2.74 mL, 30 mmol) in CH_2Cl_2 (22 mL) was then added dropwise over 1 hour. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours, after which H_2O was added. The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (2.41 g, 55%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶⁵

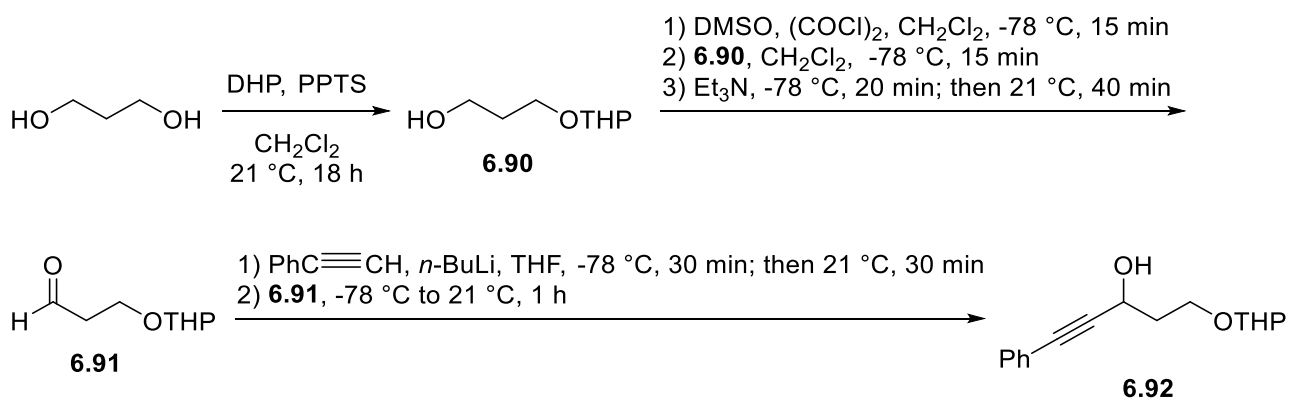
2-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)acetaldehyde (6.88). To a -78°C solution of oxalyl chloride (1.69 mL, 19.7 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) was added DMSO (2.80 mL, 39.4 mmol) and stirring was continued at -78°C for 15 minutes. A solution of alcohol **6.87** (2.40 g, 16.4 mmol) in CH_2Cl_2 (14 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at -78°C for 15 minutes. Et_3N (13.7 mL, 98.5 mmol) was added, the solution was stirred at -78°C for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.80 g, 76%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 20% acetone/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶⁶

4-Phenyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)but-3-yn-2-ol (6.89). To a -78°C solution of phenylacetylene (1.50 mL, 13.7 mmol) in THF (35 mL) was added *n*-BuLi (2.5 mol/L in

²⁶⁵ Gopinath, P.; Nilaya, S.; Muraleedharan, K. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1932.

²⁶⁶ Nicolaou, K. C.; Liu, J.-J.; Yang, Z.; Ueno, H.; Sorensen, E. J.; Claiborne, C. F.; Guy, R. K.; Hwang, C.-K.; Nakada, M.; Nantermet, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634.

hexanes, 5.47 mL, 13.7 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of aldehyde **6.88** (1.79 g, 12.4 mmol) in THF (6 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired compound (2.64 g, 86%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 25% EtOAc /hexanes. IR (ATR, diamond) $\nu = 3381, 2941, 2868, 2201, 1491, 1261, 1070, 1024, 756, 690\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.44-7.43 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 4.78-4.64 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.72 (m, 0.5H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.35 (d, 0.5H, $J = 5.7\text{ Hz}$), 1.88-1.53 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 131.88, 131.87, 128.57, 128.56, 128.4, 122.64, 122.59, 100.4, 100.3, 87.2, 86.7, 85.5, 73.6, 72.8, 63.5, 63.0, 62.7, 62.6, 30.8, 30.7, 25.3, 25.2, 20.0, 19.7; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.1329; found 247.1329.



3-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propan-1-ol (6.90). Propane-1,3-diol (3.26 mL, 45.0 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (92 mL) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (113 mg, 0.450 mmol) was added. A solution of 3,4-dihydro-2H-pyran (2.74 mL, 30 mmol) in CH_2Cl_2 (22 mL) was then added dropwise over 1 hour. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours, after which H_2O was added. The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired

product (3.28 g, 70%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% MeOH/CH₂Cl₂. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶⁷

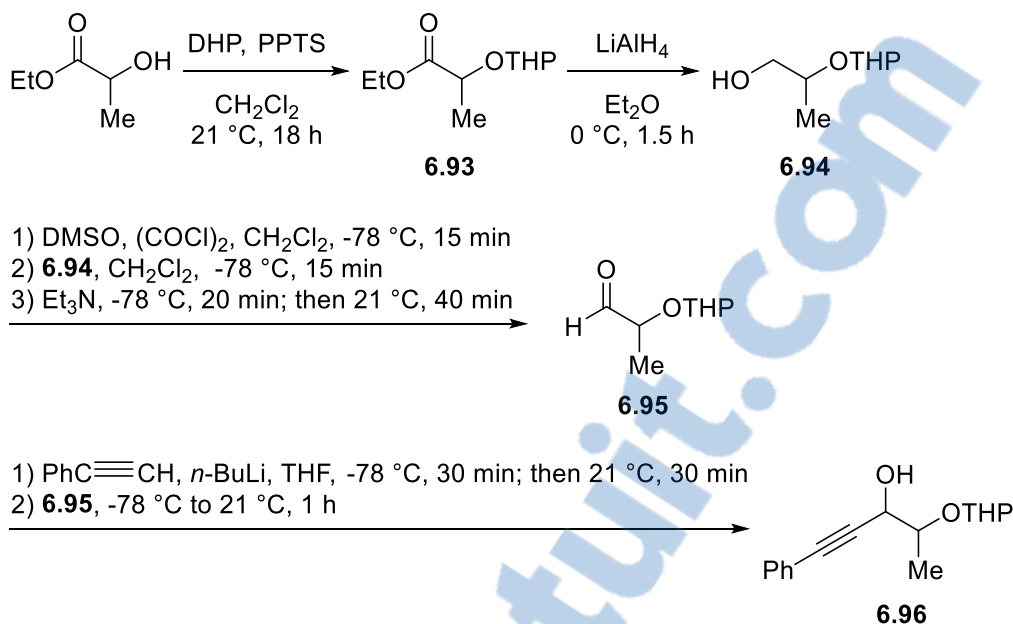
3-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanal (6.91). To a -78 °C solution of oxalyl chloride (2.17 mL, 25.3 mmol) in CH₂Cl₂ (190 mL) was added DMSO (3.59 mL, 50.5 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 15 minutes. A solution of alcohol **6.90** (3.37 g, 21.1 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at -78 °C for 15 minutes. Et₃N (17.6 mL, 126.3 mmol) was added, the solution was stirred at -78 °C for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO₃ was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (2.84 g, 85%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 15% acetone/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶⁸

1-Phenyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pent-1-yn-3-ol (6.92). To a -78 °C solution of phenylacetylene (2.15 mL, 19.6 mmol) in THF (50 mL) was added *n*-BuLi (2.5 mol/L in hexanes, 7.85 mL, 19.6 mmol) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to -78 °C and a solution of aldehyde **6.91** (2.82 g, 17.8 mmol) in THF (9 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO₃ was added. The mixture was extracted with Et₂O (3x), washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired compound (4.12 g, 89%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 20% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶⁹

²⁶⁷ Petroski, R. J. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3251.

²⁶⁸ Parsons, S. R.; Hooper, J. F.; Willis, M. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 998.

²⁶⁹ Sabitha, G.; Sudhakar, K.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8599.



Ethyl 2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)propanoate (6.93). Ethyl lactate (1.15 mL, 10.0 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (13 mL), after which both 3,4-dihydro-2*H*-pyran (1.19 mL, 13 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (10 mg, 0.040 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours, after which saturated NaHCO₃ was added. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (2.02 g, 100%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 15% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷⁰

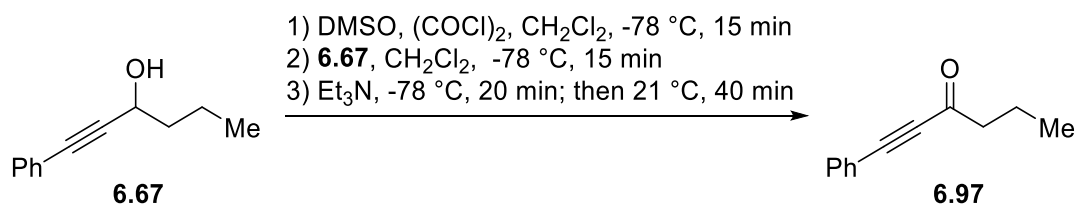
2-((Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)propan-1-ol (6.94). A suspension of LiAlH₄ (835 mg, 22.0 mmol) in Et₂O (10 mL) was cooled down to 0 °C, and to it was added a solution of ester **6.93** (2.02 g, 10.0 mmol) in Et₂O (20 mL) over 1 hour. The resulting mixture was stirred for an additional 1.5 hours at 0 °C, after which saturated NH₄Cl (5 mL) was added dropwise at 0 °C. It was stirred until no more gas evolved, and then filtered to remove the solids, making sure to wash them thoroughly with Et₂O. The resulting solution was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.36 g, 85%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% MeOH/CH₂Cl₂. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷⁰

²⁷⁰ Kudo, M.; Hanashima, T.; Muranaka, A.; Sato, H.; Uchiyama, M.; Azumaya, I.; Hirano, T.; Kagechika, H.; Tanatani, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8154.

2-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanal (6.95). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of oxalyl chloride (0.87 mL, 10.1 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) was added DMSO (1.44 mL, 20.3 mmol) and stirring was continued at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. A solution of alcohol **6.94** (3.37 g, 21.1 mmol) in CH_2Cl_2 (9 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. Et_3N (7.1 mL, 50.7 mmol) was added, the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.11 g, 83%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 20% acetone/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷¹

1-Phenyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pent-1-yn-3-ol (6.96). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of phenylacetylene (0.83 mL, 7.60 mmol) in THF (18 mL) was added *n*-BuLi (2.5 mol/L in hexanes, 3.04 mL, 7.60 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, and then at room temperature for 30 minutes. The solution was brought back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of aldehyde **6.95** (1.09 g, 6.91 mmol) in THF (5 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with Et_2O (3x), washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The formation of the 4 possible pairs of diastereoisomers was confirmed by NMR analysis of the crude reaction mixture. The crude reaction mixture was used as is in the subsequent oxidation step with the transformation being considered quantitative.

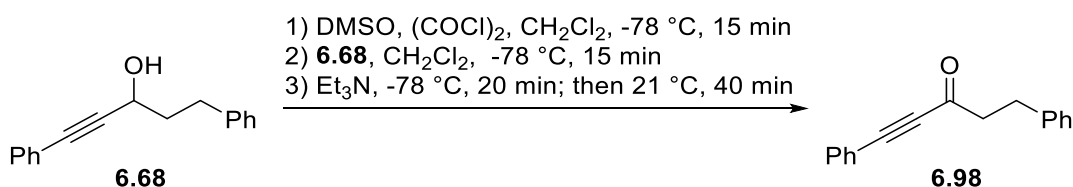
6.4.3 Synthèse des ynones et des ynals



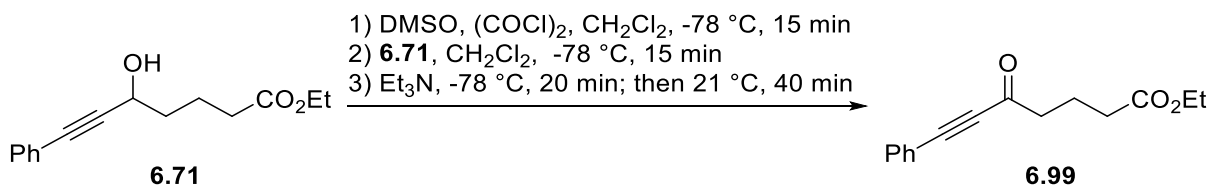
1-Phenylhex-1-yn-3-one (6.97). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of oxalyl chloride (1.11 mL, 12.9 mmol) in CH_2Cl_2 (90 mL) was added DMSO (1.83 mL, 25.8 mmol) and stirring was

²⁷¹ Hyodo, T.; Kiyotsuka, Y.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1103.

continued at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.67** (1.87 g, 10.7 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. Et_3N (9.0 mL, 64.5 mmol) was added, the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.55 g, 84%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 2% EtOAc /hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷²



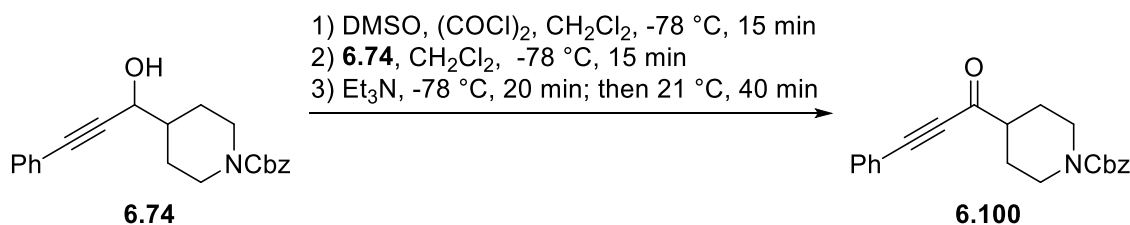
1,5-Diphenylpent-1-yn-3-one (6.98). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of oxalyl chloride (0.49 mL, 5.75 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added DMSO (0.82 mL, 11.5 mmol) and stirring was continued at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.68** (1.13 g, 4.79 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. Et_3N (4.0 mL, 28.7 mmol) was added, the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.07 g, 96%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 10% EtOAc /hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷³



²⁷² Moriyama, K.; Takemura, M.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6094.

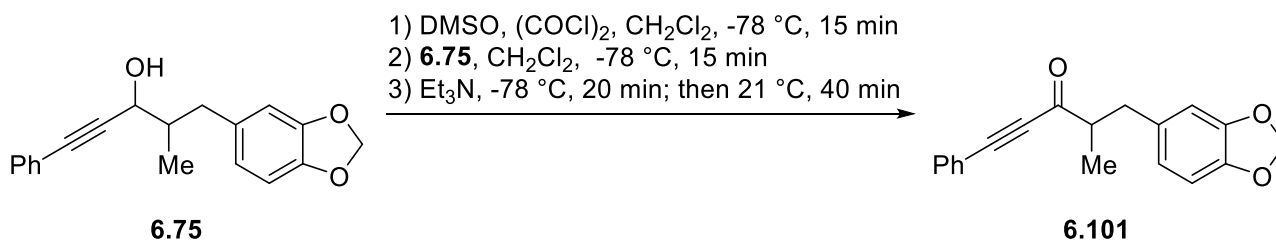
²⁷³ Kim, B. R.; Lee, H.-G.; Kang, S.-B.; Jung, K.-J.; Sung, G. H.; Kim, J.-J.; Lee, S.-G.; Yoon, Y.-J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10331.

Ethyl 5-oxo-7-phenylhept-6-ynoate (6.99). To a -78 °C solution of oxalyl chloride (0.36 mL, 4.21 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was added DMSO (0.60 mL, 8.42 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.71** (864 mg, 3.51 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at -78 °C for 15 minutes. Et₃N (2.9 mL, 21.0 mmol) was added, the solution was stirred at -78 °C for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO₃ was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (805 mg, 94%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2979, 2198, 1729, 1666, 1374, 1159, 1095, 1026, 757, 688 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.46 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.15 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 2.76 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.40 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.06 (p, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 187.1, 173.1, 133.2, 130.9, 128.8, 120.0, 91.1, 87.8, 60.6, 44.5, 33.3, 19.3, 14.4; HRMS-ESI calcd for C₁₅H₁₇O₃ [M+H]⁺ 245.1172; found 245.1175.

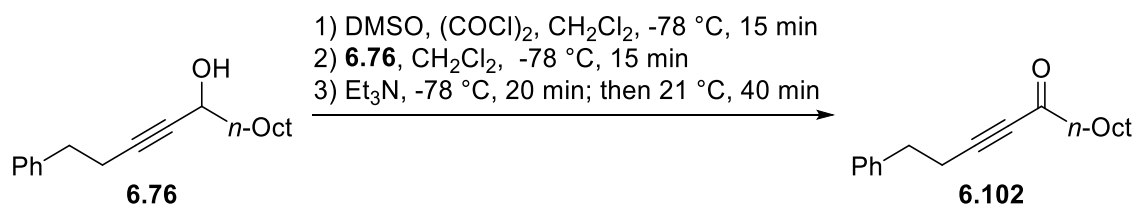


Benzyl 4-(3-phenylpropioloyl)piperidine-1-carboxylate (6.100). To a -78 °C solution of oxalyl chloride (0.20 mL, 2.36 mmol) in CH₂Cl₂ (11.5 mL) was added DMSO (0.34 mL, 4.73 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.74** (688 mg, 1.97 mmol) in CH₂Cl₂ (8.5 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at -78 °C for 15 minutes. Et₃N (1.65 mL, 11.8 mmol) was added, the solution was stirred at -78 °C for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO₃ was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (377 mg, 55%) was isolated as a pale orange oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2777, 2195, 1660, 1419, 1307, 1260, 1216, 1107, 1012, 685 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.56 (m, 2H),

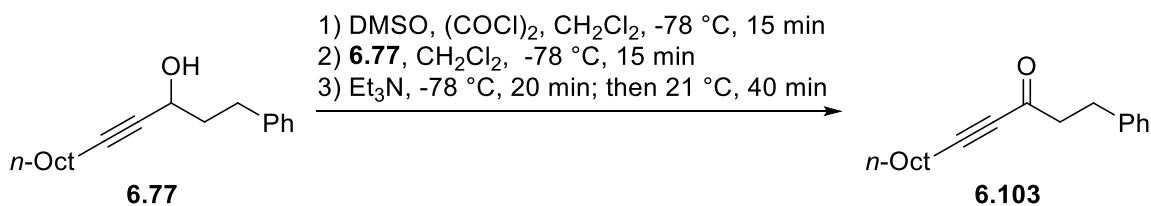
7.48-7.44 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 7H), 5.14 (s, 2H), 4.17 (bs, 2H), 2.98 (t, 2H, $J = 10.5$ Hz), 2.66 (tt, 1H, $J = 10.9, 3.9$ Hz), 2.05 (bs, 1H), 1.78-1.65 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 189.1, 155.2, 136.8, 133.1, 131.0, 128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 119.7, 92.5, 86.8, 67.2, 49.9, 43.3, 27.4; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.1594; found 348.1589.



5-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-one (6.101). To a -78 °C solution of oxalyl chloride (0.38 mL, 4.42 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added DMSO (0.63 mL, 8.83 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.75** (1.08 g, 3.68 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at -78 °C for 15 minutes. Et_3N (3.1 mL, 22.1 mmol) was added, the solution was stirred at -78 °C for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (949 mg, 88%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 5% EtOAc /hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2969, 2877, 2195, 1661, 1487, 1441, 1243, 1035, 927, 733$ cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.58 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 6.74-6.70 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.14 (dd, 1H, $J = 13.8, 6.4$ Hz), 2.93 (sext, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.65 (dd, 1H, $J = 13.8, 7.9$ Hz), 1.23 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 191.2, 147.7, 146.2, 133.2, 132.8, 130.9, 128.8, 122.2, 120.1, 109.5, 108.3, 101.0, 92.2, 87.2, 50.8, 38.6, 15.9; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.1172; found 293.1176.

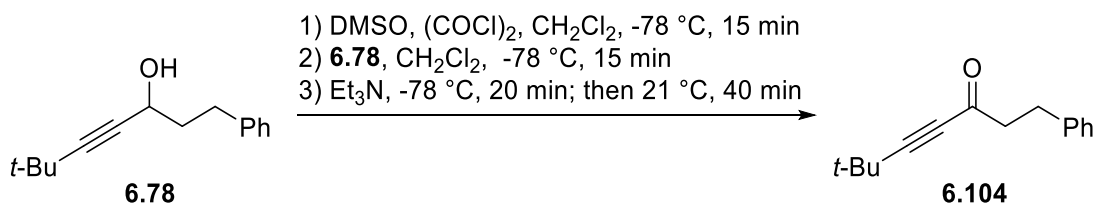


1-Phenyltridec-3-yn-5-one (6.102). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of oxalyl chloride (0.43 mL, 5.02 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) was added DMSO (0.71 mL, 10.0 mmol) and stirring was continued at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.76** (1.14 g, 4.19 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. Et_3N (3.5 mL, 25.1 mmol) was added, the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.03 g, 91%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2925, 2853, 2211, 1669, 1495, 1454, 1242, 1158, 746, 697\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.31 (t, 2H, $J = 7.4\text{ Hz}$), 7.25-7.21 (m, 3H), 2.89 (t, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.66 (t, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.48 (t, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.9\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 188.6, 139.8, 128.7, 128.5, 126.8, 93.0, 81.5, 45.7, 34.1, 31.9, 29.4, 29.2, 29.1, 24.2, 22.8, 21.3, 14.3; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.2056; found 271.2030.

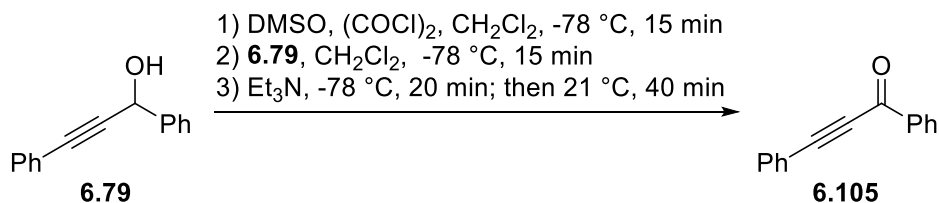


1-Phenyltridec-4-yn-3-one (6.103). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of oxalyl chloride (1.64 mL, 19.1 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL) was added DMSO (2.00 mL, 28.6 mmol) and stirring was continued at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.77** (2.60 g, 9.54 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. Et_3N (8.0 mL, 57.3 mmol) was added, the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (2.49 g, 97%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 2% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2925, 2855, 2212, 1673, 1454, 1243, 1159, 770, 738, 697\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 3.00-

2.96 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.36 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 187.3, 140.5, 128.6, 128.5, 126.4, 95.2, 80.9, 47.1, 31.9, 30.1, 29.3, 29.1, 29.0, 27.8, 22.8, 19.1, 14.2; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.2056; found 271.2046.



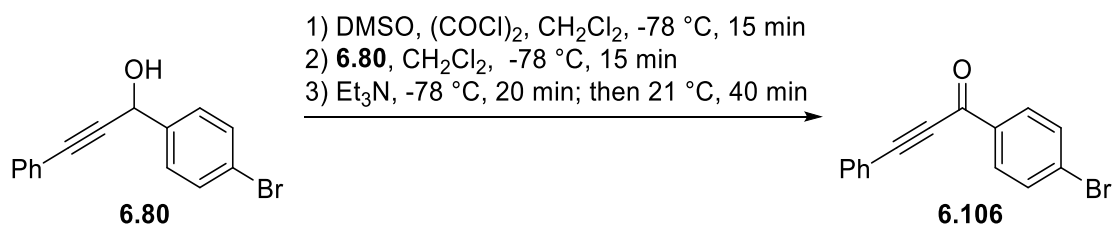
6,6-Dimethyl-1-phenylhept-4-yn-3-one (6.104). To a -78 °C solution of oxalyl chloride (0.22 mL, 2.57 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added DMSO (0.36 mL, 5.14 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.78** (463 mg, 2.14 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at -78 °C for 15 minutes. Et_3N (1.8 mL, 12.8 mmol) was added, the solution was stirred at -78 °C for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (396 mg, 86%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷⁴



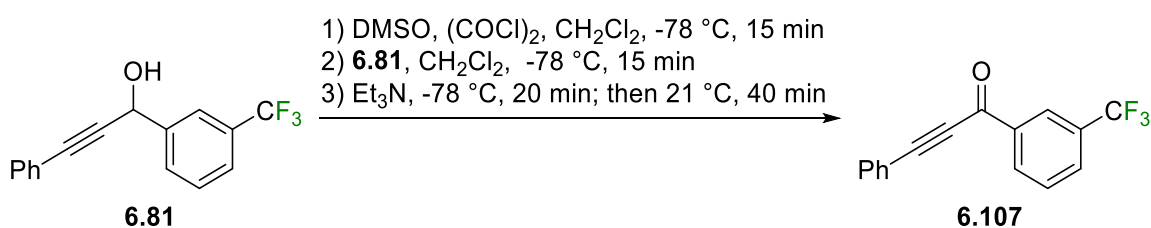
1,3-Diphenylprop-2-yn-1-one (6.105). To a -78 °C solution of oxalyl chloride (0.44 mL, 5.09 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) was added DMSO (0.72 mL, 10.2 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.79** (883 mg, 4.24

²⁷⁴ Partridge, B. M.; Chausset-Boissarie, L.; Burns, M.; Pulis, A. P.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1179.

mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 minutes. Et_3N (3.5 mL, 25.4 mmol) was added, the solution was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (627 mg, 72%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁶²

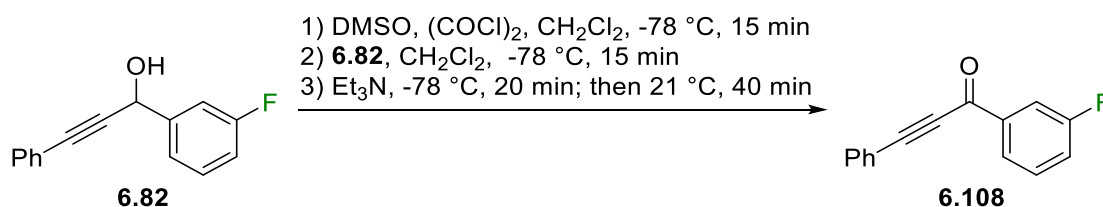


1-(4-Bromophenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (6.106). To a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ solution of oxalyl chloride (0.27 mL, 3.18 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added DMSO (0.45 mL, 6.36 mmol) and stirring was continued at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.80** (761 mg, 2.65 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 minutes. Et_3N (2.2 mL, 15.9 mmol) was added, the solution was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (688 mg, 91%) was isolated as a pale yellow solid by flash chromatography using 2% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷⁵



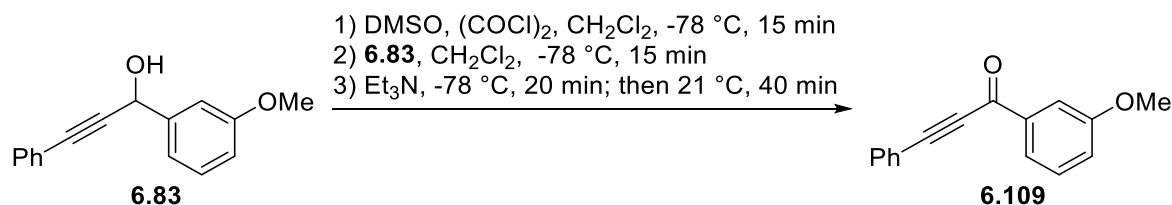
²⁷⁵ Wang, Y.; Liu, J.; Xia, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1587.

3-Phenyl-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-one (6.107). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of oxalyl chloride (0.46 mL, 5.40 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) was added DMSO (0.77 mL, 10.8 mmol) and stirring was continued at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.81** (1.24 g, 4.50 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. Et_3N (3.8 mL, 27.0 mmol) was added, the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.05 g, 85%) was isolated as a yellow solid by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. mp $58\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3069, 2203, 1645, 1332, 1276, 1160, 1111, 927, 758, 687\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.70-7.66 (m, 3H), 7.52 (t, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.44 (t, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -62.9 (s, 3F); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 137.4, 133.3, 132.7, 131.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.0\text{ Hz}$), 131.3, 130.5, (q, $J_{\text{C-F}} = 3.7\text{ Hz}$), 129.5, 128.9, 126.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.9\text{ Hz}$), 123.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 273\text{ Hz}$), 119.8, 94.6, 86.5; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.0678; found 275.0668.

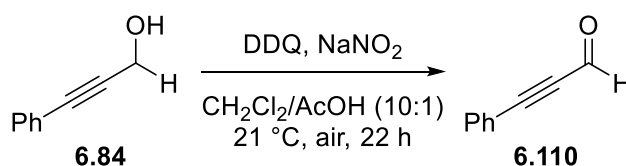


1-(3-Fluorophenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (6.108). To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of oxalyl chloride (0.46 mL, 5.40 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) was added DMSO (0.77 mL, 10.8 mmol) and stirring was continued at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.82** (1.24 g, 4.50 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes. Et_3N (3.8 mL, 27.0 mmol) was added, the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO_3 was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.05 g, 85%) was isolated as a yellow solid by

flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷⁶



1-(3-Methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (6.109). To a -78 °C solution of oxalyl chloride (0.37 mL, 4.29 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was added DMSO (0.61 mL, 8.58 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.83** (852 mg, 3.58 mmol) in CH₂Cl₂ (11 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at -78 °C for 15 minutes. Et₃N (3.0 mL, 21.5 mmol) was added, the solution was stirred at -78 °C for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO₃ was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (758 mg, 90%) was isolated as an orange oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷⁷

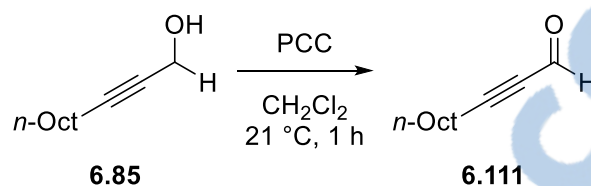


3-Phenylpropionaldehyde (6.110). DDQ (148 mg, 0.651 mmol) was charged into a round-bottom flask, after which CH₂Cl₂ (25 mL) and AcOH (3 mL) were added, followed by a solution of propargylic alcohol **6.84** (860 mg, 6.51 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). NaNO₂ (45 mg, 0.651 mmol) was added in one portion, and the mixture was stirred under air and at room temperature for 22 hours. The solution was then filtered through a short pad of silica, washing with CH₂Cl₂. The solvent was removed *in vacuo*. The desired product (575 mg,

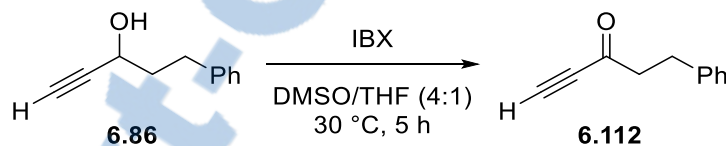
²⁷⁶ Li, X.; Liu, X.; Chen, H.; Wu, W.; Qi, C.; Jiang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14485.

²⁷⁷ Chen, F.; Hashmi, A. S. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2880.

68%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷⁸



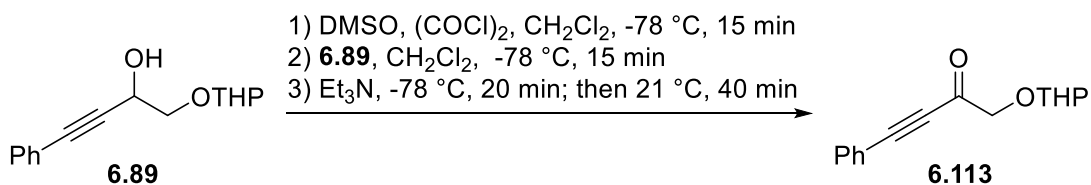
Undec-2-ynal (6.111). PCC was charged into a round-bottom flask, after which CH_2Cl_2 (25 mL) was added, and the resulting suspension was stirred for 30 minutes at room temperature. A solution of propargylic alcohol **6.85** (1.07 g, 6.35 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) was then added dropwise, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solution was then filtered through a short pad of silica, washing with CH_2Cl_2 . The solvent was removed *in vacuo*. The desired product (723 mg, 68%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²²³



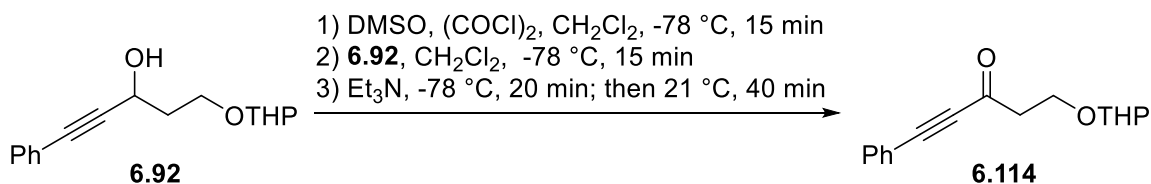
5-Phenylpent-1-yn-3-one (6.112). To a 30 °C solution of propargylic alcohol **6.86** (728 mg, 4.54 mmol) in THF (7 mL) and DMSO (28 mL) was added 2-iodoxybenzoic acid (IBX, 3.82 g, 13.6 mmol). The resulting mixture was stirred at 30 °C for 5 hours, after which water was added and stirring was continued for 10 minutes. The suspension was filtered to remove the solids. It was then extracted with Et_2O , washed with brine (1x), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (636 mg, 89%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷⁹

²⁷⁸ Bélot, S.; Vogt, K. A.; Besnard, C.; Krause, N.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923.

²⁷⁹ Niphakis, M. C.; Turunen, B. J.; Georg, G. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6793.

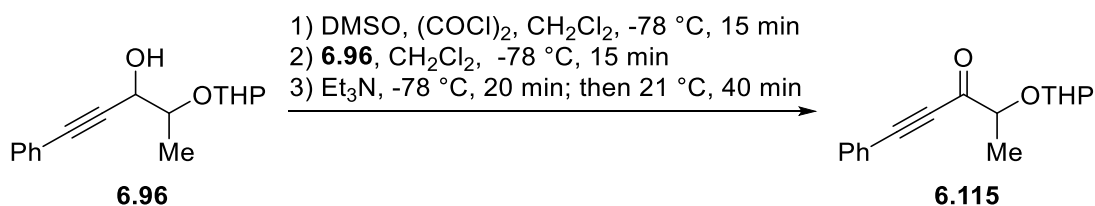


4-Phenyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)but-3-yn-2-one (6.113). To a -78 °C solution of oxalyl chloride (1.09 mL, 12.7 mmol) in CH₂Cl₂ (95 mL) was added DMSO (1.81 mL, 25.5 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.89** (2.62 g, 10.6 mmol) in CH₂Cl₂ (11 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at -78 °C for 15 minutes. Et₃N (8.9 mL, 63.7 mmol) was added, the solution was stirred at -78 °C for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO₃ was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.93 g, 74%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 15% EtOAc/hexanes. IR (ATR, diamond) ν = 2943, 2199, 1688, 1670, 1489, 1259, 1202, 1034, 756, 689 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.58 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.48 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.30 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.79 (t, 1H, *J* = 3.4 Hz), 4.46 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 185.1, 133.3, 131.1, 128.8, 119.8, 98.5, 93.7, 86.0, 72.6, 62.2, 30.3, 25.4, 19.0; HRMS-ESI calcd for C₁₅H₁₇O₃ [M+H]⁺ 245.1172; found 245.1171.



1-Phenyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pent-1-yn-3-one (6.114). To a -78 °C solution of oxalyl chloride (1.61 mL, 18.8 mmol) in CH₂Cl₂ (140 mL) was added DMSO (2.66 mL, 37.5 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 15 minutes. A solution of propargylic alcohol **6.92** (4.07 g, 15.6 mmol) in CH₂Cl₂ (16 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at -78 °C for 15 minutes. Et₃N (13.1 mL, 93.8 mmol) was added, the solution was stirred at -78 °C for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO₃ was added and stirring was continued for

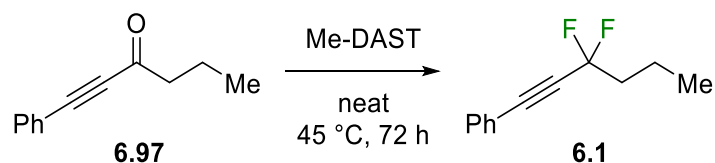
30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (3.56 g, 88%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 15% EtOAc/hexanes. IR (ATR, diamond) $\nu = 2941, 2199, 1666, 1489, 1283, 1121, 1028, 870, 758, 689 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.58 (d, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.46 (t, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.39 (t, 2H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.67 (t, 1H, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 4.16 (td, 1H, $J = 10.3, 6.1 \text{ Hz}$), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.52 (dt, 1H, $J = 10.5, 4.6 \text{ Hz}$), 2.96 (t, 2H, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 185.9, 133.2, 130.9, 128.8, 120.0, 99.1, 91.3, 87.9, 62.4, 62.2, 45.8, 30.6, 25.5, 19.4; HRMS-ESI calcd for C₁₆H₁₉O₃ [M+H]⁺ 259.1329; found 259.1325.



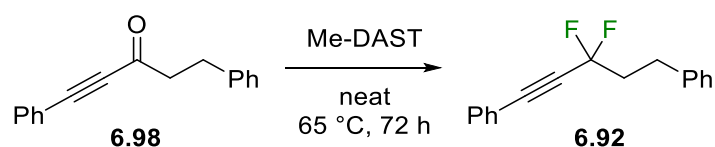
1-Phenyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pent-1-yn-3-one (6.115). To a -78 °C solution of oxalyl chloride (0.71 mL, 8.29 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) was added DMSO (1.18 mL, 16.6 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 15 minutes. A solution of crude propargylic alcohol **6.96** (assumed to be quantitative, 6.91 mmol) in CH₂Cl₂ (9 mL) was slowly added and the resulting solution was stirred at -78 °C for 15 minutes. Et₃N (5.8 mL, 41.5 mmol) was added, the solution was stirred at -78 °C for 20 minutes, and then allowed to reach room temperature over 40 minutes. Saturated NaHCO₃ was added and stirring was continued for 30 minutes. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (1.67 g, 94%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. IR (ATR, diamond) $\nu = 2943, 2870, 2195, 1672, 1121, 1020, 970, 876, 758, 689 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.61-7.58 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 4.82 (t, 0.5H, $J = 3.5 \text{ Hz}$), 4.78 (dd, 0.5H, $J = 4.4, 3.0 \text{ Hz}$), 4.52 (q, 0.5H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.34 (q, 0.5H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.02 (ddd, 0.5H, $J = 12.1, 9.3, 3.1 \text{ Hz}$), 3.90 (ddd, 0.5H, $J = 11.1, 8.0, 3.3 \text{ Hz}$), 3.57-3.49 (m, 1H), 1.99-1.70 (m, 3H), 1.66-1.54 (m, 3H), 1.53 (d, 1.5H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.45(d, 1.5H, $J = 6.8 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 189.8, 188.7, 133.30,

133.26, 131.1, 130.9, 128.83, 128.77, 120.3, 120.0, 98.3, 97.5, 94.2, 93.8, 86.8, 86.4, 78.1, 77.4, 62.8, 62.4, 30.7, 30.6, 25.50, 25.49, 19.4, 19.2, 18.3, 16.9; HRMS-ESI calcd for C₁₆H₁₉O₃ [M+H]⁺ 259.1329; found 259.1322.

6.4.4 Synthèse des *gem*-difluorures propargyliques

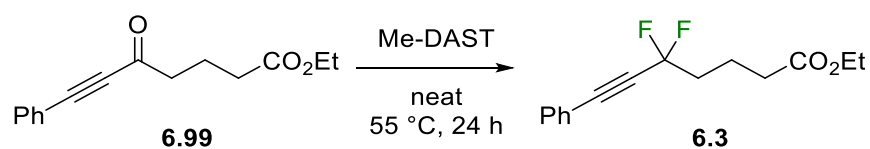


(3,3-Difluorohex-1-yn-1-yl)benzene (6.1). Ynone **6.97** (353 mg, 2.05 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.50 mL, 5.12 mmol) was added and the mixture was stirred at 45 °C for 72 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (114 mg, 29%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2968, 2936, 2878, 2242, 1490, 1323, 1171, 993, 754, 688 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.50 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.35 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.11 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.03 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -82.1 (t, 2F, $J = 14.9$ Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 132.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.4$ Hz), 129.9, 128.6, 120.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.8$ Hz), 115.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 232$ Hz), 86.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.9$ Hz), 82.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 40.8$ Hz), 41.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.0$ Hz), 16.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz), 13.8; HRMS-ESI calcd for C₁₂H₁₂F₂ [M-F]⁺ 175.0918; found 175.0934.

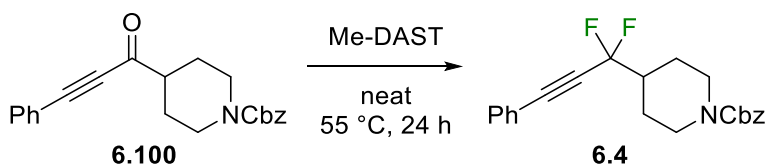


(3,3-Difluoropent-1-yne-1,5-diyl)dibenzene (6.2). Ynone **6.98** (515 mg, 2.20 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.54 mL, 5.50 mmol) was added and the mixture was stirred at 65 °C for 72 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (91 mg, 16%) was isolated as a

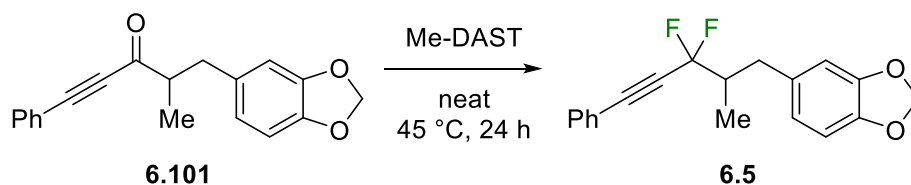
colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3064, 3028, 2934, 2240, 1491, 1162, 1044, 953, 754, 688 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 500 \text{ MHz}$) δ 7.51-7.50 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 470 \text{ MHz}$) δ -82.8 (t, 2F, $J = 14.7 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 126 \text{ MHz}$) δ 139.9, 132.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.2 \text{ Hz}$), 129.9, 128.6, 128.5, 128.3, 126.4, 120.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.6 \text{ Hz}$), 114.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 233 \text{ Hz}$), 87.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.9 \text{ Hz}$), 81.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 40.5 \text{ Hz}$), 41.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.5 \text{ Hz}$), 29.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 3.8 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N} [\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 274.1402; found 274.1400.



Ethyl 5,5-difluoro-7-phenylhept-6-ynoate (6.3). Ynone **6.99** (393 mg, 1.61 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.39 mL, 4.02 mmol) was added and the mixture was stirred at 55 °C for 24 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO_3 . The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (87 mg, 20%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2980, 2241, 1731, 1490, 1324, 1162, 1109, 968, 756, 689 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (m, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.41 (m, 1H), 7.36 (t, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 4.15 (q, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.43 (t, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.98 (p, 2H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.26 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -82.2 (t, 1F, $J = 28.3 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 132.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.2 \text{ Hz}$), 130.0, 128.6, 120.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.6 \text{ Hz}$), 115.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 232 \text{ Hz}$), 87.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.8 \text{ Hz}$), 81.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 40.6 \text{ Hz}$), 60.6, 38.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.7 \text{ Hz}$), 33.4, 18.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 3.8 \text{ Hz}$), 14.4; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FO}_2 [\text{M-F}]^+$ 247.1129; found 247.1126.

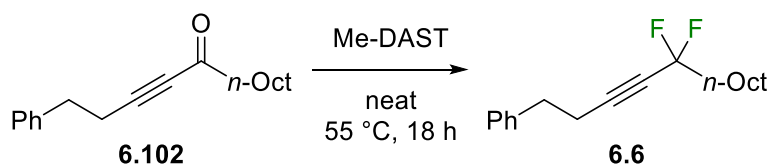


Benzyl 4-(1,1-difluoro-3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylate (6.4). Ynone **6.100** (216 mg, 0.622 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.152 mL, 1.55 mmol) was added and the mixture was stirred at 55 °C for 24 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (98 mg, 43%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2931, 2862, 2239, 1694, 1427, 1319, 1278, 1225, 1132, 1022, 786, 688 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 7H), 5.14 (s, 2H), 4.32 (bs, 2H), 2.80 (bs, 2H), 2.18 (pt, 1H, $J = 11.9, 3.5 \text{ Hz}$), 1.95 (m, 2H), 1.67-1.40 (m, 2H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -89.2 (m, 2F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 136.8, 132.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.1 \text{ Hz}$), 130.1, 128.62, 128.61, 128.1, 128.0, 120.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.6 \text{ Hz}$), 116.4 (t, $J_{\text{C-F}} = 234 \text{ Hz}$), 88.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.7 \text{ Hz}$), 80.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 40.5 \text{ Hz}$), 67.3, 44.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 25.8 \text{ Hz}$), 43.3, 25.5; HRMS-ESI calcd for C₂₂H₂₂F₂NO₂ [M+H]⁺ 370.1613; found 370.1600.

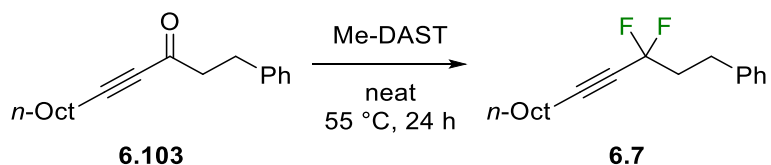


5-(3,3-Difluoro-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-1-yl)benzo[d][1,3]dioxole (6.5). Ynone **6.101** (610 mg, 2.09 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.51 mL, 5.22 mmol) was added and the mixture was stirred at 45 °C for 24 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (295 mg, 45%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2977, 2882, 2238, 1488, 1442, 1245, 1032, 983, 927, 755 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, 2H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 7.40 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.35 (t, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.74 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 6.68 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 5.90 (s, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.06 (d, 3H, $J = 6.2 \text{ Hz}$); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -88.3 (dd,

1F, $J = 281$, 9.8 Hz), -88.8 (dd, 1F, $J = 281$, 10.8 Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 146.2, 132.9, 132.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz), 130.0, 128.6, 122.3, 120.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz), 117.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 235$ Hz), 109.6, 108.3, 101.0, 87.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.7$ Hz), 80.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 40.6$ Hz), 44.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 24.4$ Hz), 36.4 (t, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 13.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz); HRMS-ESI calcd for. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FO}_2$ $[\text{M-F}]^+$ 295.1129; found 295.1125.

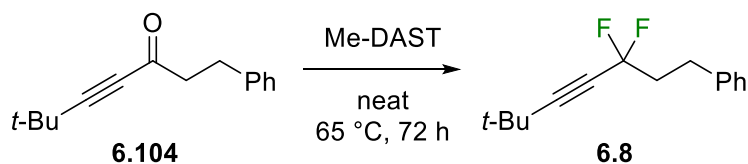


(5,5-Difluorotridec-3-yn-1-yl)benzene (6.6). Ynone **6.102** (865 mg, 3.20 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.78 mL, 8.00 mmol) was added and the mixture was stirred at 55 °C for 18 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO_3 . The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (334 mg, 36%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2926$, 2855, 2254, 1455, 1341, 1194, 1008, 929, 747, 697 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.30 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.25-7.20 (m, 3H), 2.86 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.56 (tt, 2H, $J = 7.4$, 4.8 Hz), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 10H), 0.89 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -81.3 (tt, 2F, $J = 14.4$, 4.5 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 140.0, 128.6, 128.5, 126.7, 115.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 231$ Hz), 87.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.6$ Hz), 74.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 40.4$ Hz), 39.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.2$ Hz), 34.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz), 32.0, 29.4, 29.3, 29.1, 23.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 22.8, 20.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.3$ Hz), 14.3; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 310.2341; found 310.2343.

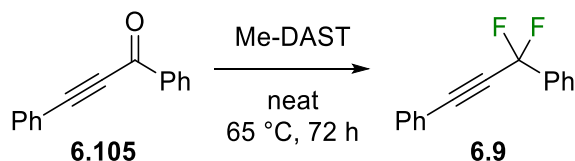


(3,3-Difluorotridec-4-yn-1-yl)benzene (6.7). Ynone **6.103** (1.00 g, 3.67 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.90 mL, 9.18 mmol) was added and the

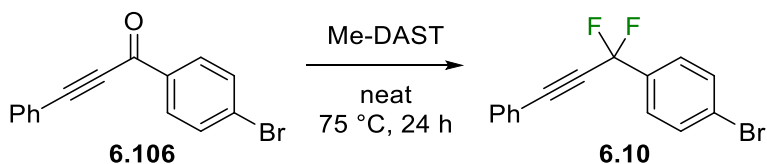
mixture was stirred at 55 °C for 24 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (284 mg, 26%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2927, 2856, 2252, 1307, 1121, 1044, 934, 909, 734, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.32-7.29 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -81.7 (tt, 2F, *J* = 14.5, 4.5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 140.2, 128.7, 128.5, 126.4, 114.6 (t, *J*_{C-F} = 232 Hz), 89.4 (t, *J*_{C-F} = 6.6 Hz), 73.9 (t, *J*_{C-F} = 40.0 Hz), 41.4 (t, *J*_{C-F} = 26.9 Hz), 31.9, 29.4 (t, *J*_{C-F} = 4.0 Hz), 29.3, 29.1, 28.9, 27.9 (t, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 22.8, 18.5 (t, *J*_{C-F} = 2.2 Hz), 14.2; HRMS-ESI calcd for C₁₉H₃₀F₂N [M+NH₄]⁺ 310.2341; found 310.2332.



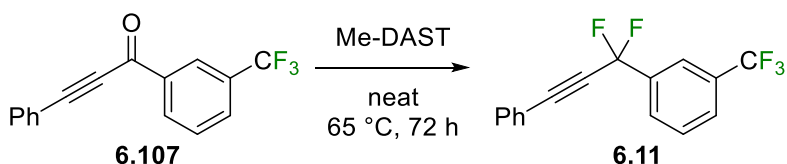
(3,3-Difluoro-6,6-dimethylhept-4-yn-1-yl)benzene (6.8). Ynone **6.104** (333 mg, 1.55 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.38 mL, 3.89 mmol) was added and the mixture was stirred at 45 °C for 24 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (128 mg, 35%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 3029, 2971, 2869, 2248, 1455, 1307, 1167, 1044, 899, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.30 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.23-7.20 (m, 3H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.26 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -81.9 (t, 2F, *J* = 14.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 140.3, 128.7, 128.5, 126.4, 114.7 (t, *J*_{C-F} = 232 Hz), 96.9 (t, *J*_{C-F} = 6.7 Hz), 72.5 (t, *J*_{C-F} = 40.1 Hz), 41.5 (t, *J*_{C-F} = 26.9 Hz), 30.4 (t, *J*_{C-F} = 1.9 Hz), 29.5 (t, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 27.5 (t, *J*_{C-F} = 2.0 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₅H₁₈F [M-F]⁺ 217.1387; found 217.1363.



(3,3-Difluoroprop-1-yne-1,3-diyl)dibenzene (6.9). Ynone **6.105** (512 mg, 2.48 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.61 mL, 6.21 mmol) was added and the mixture was stirred at 65 °C for 72 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (108 mg, 19%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷⁷

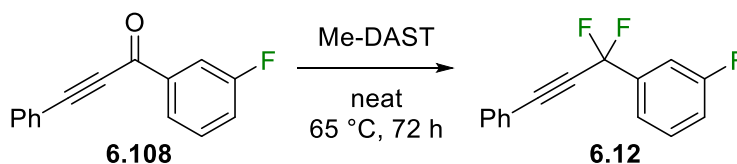


1-Bromo-4-(1,1-difluoro-3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzene (6.10). Ynone **6.106** (237 mg, 0.831 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.20 mL, 2.08 mmol) was added and the mixture was stirred at 75 °C for 24 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (25 mg, 10%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷⁷

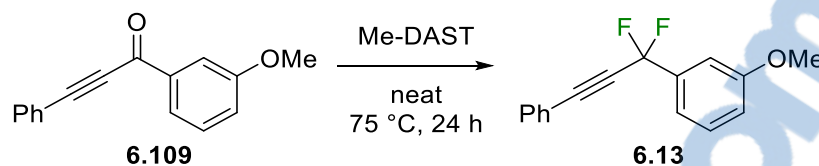


1-(1,1-Difluoro-3-phenylprop-2-yn-1-yl)-3-(trifluoromethyl)benzene (6.11). Ynone **6.107** (361 mg, 1.32 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.32 mL, 3.29 mmol) was added and the mixture was stirred at 65 °C for 72 hours. It was brought

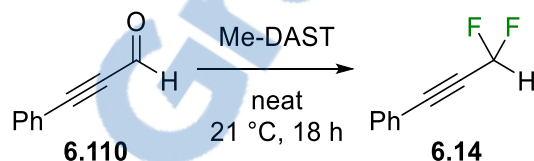
back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (110 mg, 28%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 3084, 2239, 1491, 1445, 1335, 1276, 1121, 1017, 905, 687 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.76 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.62 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -62.8 (s, 3F), -75.6 (s, 2F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 137.3 (t, *J*_{C-F} = 28.9 Hz), 132.2 (t, *J*_{C-F} = 2.2 Hz), 131.2 (q, *J*_{C-F} = 32.9 Hz), 130.3, 129.3, 128.9 (m), 128.6, 127.5 (m), 123.6 (q, *J*_{C-F} = 272 Hz), 122.5 (m), 119.7 (t, *J*_{C-F} = 2.8 Hz), 111.9 (t, *J*_{C-F} = 232 Hz), 89.6 (t, *J*_{C-F} = 6.0 Hz), 81.1 (t, *J*_{C-F} = 41.5 Hz); HRMS-APPI calcd for C₁₆H₁₀F₅ [M+H]⁺ 297.0697; found 297.0672.



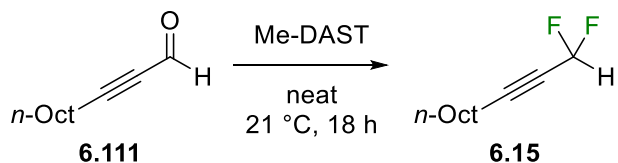
1-(1,1-Difluoro-3-phenylprop-2-yn-1-yl)-3-fluorobenzene (6.12). Ynone **6.108** (319 mg, 1.42 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.35 mL, 3.56 mmol) was added and the mixture was stirred at 65 °C for 72 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (87 mg, 25%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 3065, 2238, 1597, 1488, 1448, 1298, 1118, 1013, 877, 685 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.55-7.53 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.19 (td, 1H, *J* = 8.3, 1.9 Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -75.3 (s, 2F), -111.5 (m, 1F); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 162.7 (d, *J*_{C-F} = 248 Hz), 138.6 (td, *J*_{C-F} = 29.0, 7.6 Hz), 132.3 (t, *J*_{C-F} = 2.3 Hz), 130.5 (d, *J*_{C-F} = 8.1 Hz), 130.3, 128.7, 121.3 (td, *J*_{C-F} = 4.7, 3.1 Hz), 120.0 (t, *J*_{C-F} = 2.8 Hz), 117.9 (dt, *J*_{C-F} = 21.1, 1.6 Hz), 113.0 (dt, *J*_{C-F} = 23.9, 4.5 Hz), 112.0 (td, *J*_{C-F} = 232, 2.4 Hz), 89.3 (t, *J*_{C-F} = 6.0 Hz), 81.4 (t, *J*_{C-F} = 41.5 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₅H₉F₂ [M-F]⁺ 227.0667; found 227.0663.



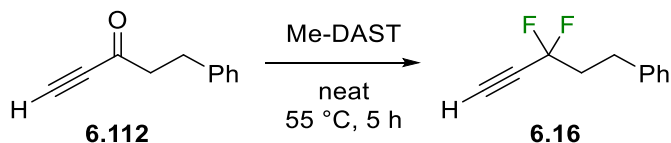
1-(1,1-Difluoro-3-phenylprop-2-yn-1-yl)-3-methoxybenzene (6.13). Ynone **6.109** (237 mg, 0.831 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.20 mL, 2.08 mmol) was added and the mixture was stirred at 75 °C for 24 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (25 mg, 10%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. Spectroscopic data was in agreement with the literature.²⁷⁷



(3,3-Difluoroprop-1-yn-1-yl)benzene (6.14). Ynal **6.110** (296 mg, 2.27 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.56 mL, 5.69 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. It was then brought to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (157 mg, 45%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3063, 2975, 2248, 2221, 1490, 1369, 1258, 1086, 967, 687 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.52 (d, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.43 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.37 (t, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 6.42 (t, 1H, $J = 55.1 \text{ Hz}$); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -105.3 (t, 2F, $J = 54.8 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 132.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.7 \text{ Hz}$), 130.3, 128.7, 120.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 3.1 \text{ Hz}$), 104.4 (t, $J_{\text{C-F}} = 232 \text{ Hz}$), 88.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 7.3 \text{ Hz}$), 79.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 33.9 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for C₉H₇F₂ [M+H]⁺ 153.0510; found 153.0517.

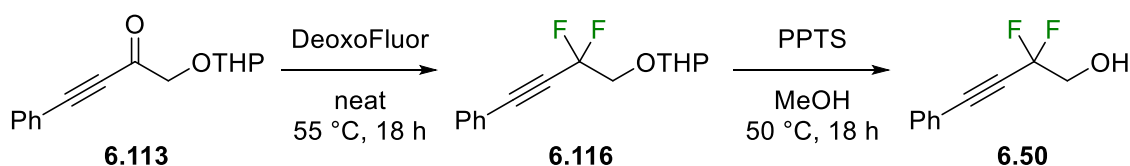


1,1-Difluoroundec-2-yne (6.15). Ynal **6.111** (643 mg, 3.87 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.94 mL, 9.67 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. It was then brought to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (380 mg, 52%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2925, 2856, 2338, 2254, 1459, 1372, 1165, 1038, 835, 723 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.17 (t, 1H, $J = 55.6 \text{ Hz}$), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.55 (p, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.38 (p, 2H, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 1.32-1.24 (m, 8H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -103.9 (dt, 2F, $J = 56.0, 5.3 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 104.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 231 \text{ Hz}$), 91.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 7.0 \text{ Hz}$), 72.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 33.5 \text{ Hz}$), 31.9, 29.3, 29.1, 28.9, 27.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.3 \text{ Hz}$), 22.8, 18.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.6 \text{ Hz}$), 14.2; HRMS-ESI calcd for C₂₂H₄₀F₂N [2M+NH₄]⁺ 394.3091; found 394.3119.



(3,3-Difluoropent-4-yn-1-yl)benzene (6.16). Ynone **6.112** (574 mg, 3.46 mmol) was charged into a polypropylene vial. Me-DAST (0.85 mL, 8.66 mmol) was added and the mixture was stirred at 55 °C for 5 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (267 mg, 43%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3302, 3030, 2937, 2135, 1455, 1303, 1171, 1047, 952, 695 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.31 (t, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.24-7.20 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.81 (t, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 2.41-2.32 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -84.7 (td, 2F, $J = 14.4, 5.2 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 139.8, 128.8, 128.4, 126.6, 113.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 234 \text{ Hz}$), 76.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 40.9 \text{ Hz}$),

75.6 (t, $J_{C-F} = 6.9$ Hz), 41.0 (t, $J_{C-F} = 25.8$ Hz), 29.1 (t, $J_{C-F} = 4.1$ Hz); HRMS-ESI calcd for $C_{11}H_{10}F$ $[M-F]^+$ 161.0761; found 161.0784.

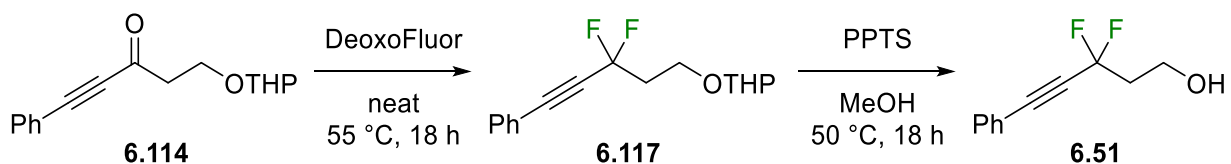


2-((2,2-Difluoro-4-phenylbut-3-yn-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (6.116). Ynone **6.113**

(1.78 g, 7.30 mmol) was charged into a polypropylene vial. DeoxoFluor (3.36 mL, 18.2 mmol) was added and the mixture was stirred at 55 °C for 18 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated $NaHCO_3$. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired compound (864 mg, 44%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% Et_2O /hexanes. IR (ATR, diamond) $\nu = 2943, 2872, 2239, 1491, 1315, 1067, 1036, 964, 766, 689$ cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.52 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.43 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.37 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 4.85 (t, 1H, $J = 3.3$ Hz), 4.07 (q, 1H, $J = 12.4$ Hz), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.58 (dtd, 1H, $J = 11.1, 4.1, 1.4$ Hz), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 2H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 470 MHz) δ -91.6 (dt, 1F, $J = 277, 12.5$ Hz), -92.2 (dt, 1F, $J = 277, 11.7$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 132.3 (t, $J_{C-F} = 2.2$ Hz), 130.1, 128.6, 120.2 (t, $J_{C-F} = 2.8$ Hz), 112.8 (t, $J_{C-F} = 235$ Hz), 98.8, 87.9 (t, $J_{C-F} = 6.8$ Hz), 80.4 (t, $J_{C-F} = 38.9$ Hz), 69.0 (t, $J_{C-F} = 31.2$ Hz), 61.9, 30.2, 25.4, 18.7; HRMS-ESI calcd for $C_{15}H_{16}F_2NaO_2$ $[M+Na]^+$ 289.1011; found 289.1015.

2,2-Difluoro-4-phenylbut-3-yn-1-ol (6.50). PPTS (78 mg, 0.310 mmol) was added to a solution of propargylic fluoride **6.116** (826 mg, 3.10 mmol) in MeOH (31 mL). The resulting mixture was stirred at 50 °C for 18 hours, at which point it was brought back to room temperature and saturated $NaHCO_3$ was added. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (547 mg, 97%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 20% EtOAc/hexanes. IR (ATR, diamond) $\nu = 3329, 2939, 2237, 1491, 1313, 1175, 1055, 912, 754, 689$ cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.52 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.43 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.37 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.99 (td, 2H, $J = 12.1, 7.4$ Hz), 2.09 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz); ^{19}F

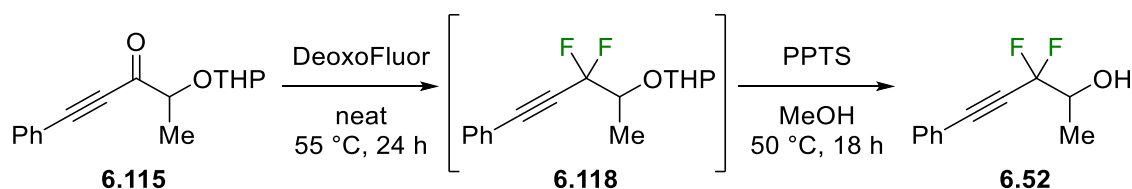
NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -94.8 (t, 2F, J = 12.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 132.4 (t, J_{C-F} = 2.3 Hz), 130.3, 128.7, 119.9 (t, J_{C-F} = 2.8 Hz), 113.2 (t, J_{C-F} = 235 Hz), 88.7 (t, J_{C-F} = 6.9 Hz), 79.6 (t, J_{C-F} = 39.3 Hz), 66.3 (t, J_{C-F} = 31.5 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₀H₈FO [M-F]⁺ 163.0054; found 169.0044.



2-((3,3-Difluoro-5-phenylpent-4-yn-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (6.117). Ynone **6.114** (3.38 g, 13.1 mmol) was charged into a polypropylene vial. DeoxoFluor (6.03 mL, 32.7 mmol) was added and the mixture was stirred at 55 °C for 18 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired compound (1.04 g, 28%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% Et₂O/hexanes. IR (ATR, diamond) ν = 2943, 2874, 2239, 1491, 1317, 1124, 1024, 972, 756, 687 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.50 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.41 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.36 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.65 (t, 1H, J = 3.6 Hz), 4.05 (dt, 1H, J = 10.4, 7.0 Hz), 3.89 (ddd, 1H, J = 11.3, 8.5, 2.9 Hz), 3.71 (dt, 1H, J = 10.2, 6.9 Hz), 3.52 (dt, 1H, J = 10.3, 4.5 Hz), 2.51 (ttt, 2H, J = 14.4, 7.0, 2.7 Hz), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 4H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -80.9 (t, 1F, J = 14.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 132.2 (t, J_{C-F} = 2.3 Hz), 130.0, 128.6, 120.3 (t, J_{C-F} = 2.8 Hz), 114.1 (t, J_{C-F} = 233 Hz), 99.0, 87.1 (t, J_{C-F} = 6.7 Hz), 81.5 (t, J_{C-F} = 40.3 Hz), 62.2, 61.7 (t, J_{C-F} = 4.7 Hz), 39.8 (t, J_{C-F} = 26.5 Hz), 30.6, 25.5, 19.4.; HRMS-ESI calcd for C₁₆H₁₈F₂NaO₂ [M+Na]⁺ 303.1167; found 303.1161.

3,3-Difluoro-5-phenylpent-4-yn-1-ol (6.51). PPTS (89 mg, 0.356 mmol) was added to a solution of propargylic fluoride **6.117** (997 mg, 3.56 mmol) in MeOH (36 mL). The resulting mixture was stirred at 50 °C for 18 hours, at which point it was brought back to room temperature and saturated NaHCO₃ was added. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (672 mg, 96%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 20%

EtOAc/hexanes. IR (ATR, diamond) $\nu = 3344, 2972, 2897, 2239, 1319, 1163, 1078, 970, 754, 689 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 500 \text{ MHz}$) δ 7.51 (d, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.42 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.36 (t, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 3.99 (q, 2H, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 2.47 (tt, 2H, $J = 14.7, 6.2 \text{ Hz}$), 1.75 (t, 2H, $J = 5.8 \text{ Hz}$); $^{19}\text{F NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 470 \text{ MHz}$) δ -80.8 (t, 2F, $J = 14.9 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 126 \text{ MHz}$) δ 132.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.4 \text{ Hz}$), 130.2, 128.7, 120.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.8 \text{ Hz}$), 114.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 233 \text{ Hz}$), 87.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.8 \text{ Hz}$), 81.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 40.1 \text{ Hz}$), 57.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.4 \text{ Hz}$), 42.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 25.4 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FO}$ $[\text{M-F}]^+$ 177.0710; found 177.0726.



2-((3,3-Difluoro-5-phenylpent-4-yn-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (6.118). Ynone **6.115** (1.51 g, 5.83 mmol) was charged into a polypropylene vial. DeoxoFluor (2.69 mL, 14.6 mmol) was added and the mixture was stirred at 55 °C for 24 hours. It was brought back to 0 °C, diluted with EtOAc and poured into a stirring mixture of EtOAc and saturated NaHCO_3 . The mixture was stirred for 30 minutes, after which the organic layer was separated, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired compound (608 mg) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 5% Et_2O /hexanes, but partial loss of the THP protecting group occurred after evaporation. The product was thus used as is in the subsequent THP removal step and the yield was determined over two steps.

3,3-Difluoro-5-phenylpent-4-yn-2-ol (6.52). PPTS (55 mg, 0.217 mmol) was added to a solution of semi-pure propargylic fluoride **6.118** (608 mg) in MeOH (22 mL). The resulting mixture was stirred at 50 °C for 18 hours, at which point it was brought back to room temperature and saturated NaHCO_3 was added. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (411 mg, 36%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 20% EtOAc/hexanes. IR (ATR, diamond) $\nu = 3387, 2991, 2241, 1375, 1275, 1109, 1047, 987, 754, 689 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 500 \text{ MHz}$) δ 7.53 (d, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.43 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.37 (t, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 4.12 (m, 1H), 2.20 (d, 1H, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 1.42 (d, 3H, $J = 6.4 \text{ Hz}$); $^{19}\text{F NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 470 \text{ MHz}$) δ -95.9 (dd, 1F, $J = 275, 6.9 \text{ Hz}$), -97.0 (dd, 1F, $J = 274,$

9.9 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 132.4 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 130.2, 128.6, 120.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz), 115.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 236$ Hz), 88.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.8$ Hz), 79.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 39.6$ Hz), 70.7 (dd, $J_{\text{C-F}} = 30.5, 28.6$ Hz), 16.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FO}$ $[\text{M-F}]^+$ 177.0710; found 177.0711.

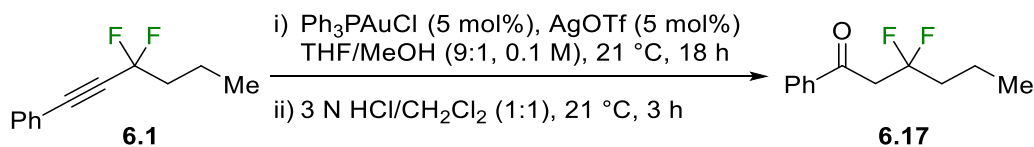
6.4.5 Hydratation des *gem*-difluorures propargyliques

General procedure A for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluorides: Chloro(triphenylphosphine)gold(I) (5 mol%) and silver trifluoromethanesulfonate (5 mol%) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of the propargylic *gem*-difluoride (1 equiv.) in THF/MeOH (9:1, 0.1 M) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was then transferred to a round-bottom flask, using CH_2Cl_2 to rinse the vial. The volatiles were removed *in vacuo*, after which 3 mL of CH_2Cl_2 and 3 mL of 3 N HCl were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 two more times. The combined organic layers were washed with water (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography.

General procedure B for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluorides: Chloro(triphenylphosphine)gold(I) (5 mol%) and silver trifluoromethanesulfonate (5 mol%) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of the propargylic *gem*-difluoride (1 equiv.) in THF/MeOH (9:1, 0.1 M) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was then transferred to a round-bottom flask, using CH_2Cl_2 to rinse the vial. The volatiles were removed *in vacuo*, after which 3 mL of CH_2Cl_2 and 3 mL of 3 N HCl were added. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 two more times. The combined organic layers were washed with water (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography.

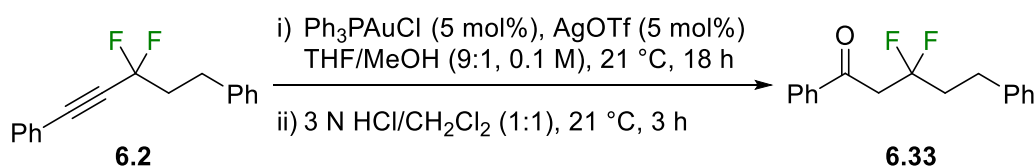
General procedure C for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluorides: Chloro(triphenylphosphine)gold(I) (5 mol%) and silver trifluoromethanesulfonate (5 mol%) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of the propargylic *gem*-difluoride (1 equiv.) in THF/MeOH (9:1, 0.1 M) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at 40 °C for 48 hours. The reaction was then transferred to a round-bottom flask, using CH₂Cl₂ to rinse the vial. The volatiles were removed *in vacuo*, after which 3 mL of CH₂Cl₂ and 3 mL of 3 N HCl were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ two more times. The combined organic layers were washed with water (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography.

General procedure D for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluorides: Chloro(triphenylphosphine)gold(I) (5 mol%) and silver trifluoromethanesulfonate (5 mol%) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of the propargylic *gem*-difluoride (1 equiv.) in THF/MeOH (9:1, 0.1 M) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at 40 °C for 48 hours. The reaction was then transferred to a round-bottom flask, using CH₂Cl₂ to rinse the vial. The volatiles were removed *in vacuo*, after which 3 mL of CH₂Cl₂ and 3 mL of 3 N HCl were added. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ two more times. The combined organic layers were washed with water (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography.

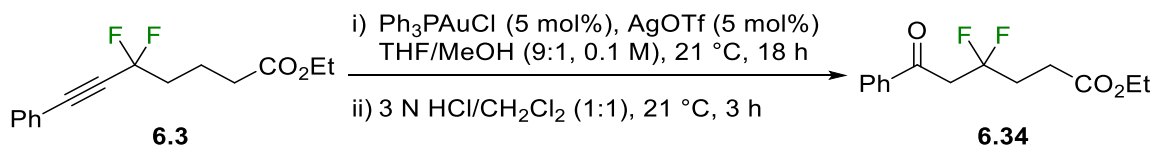


3,3-Difluoro-1-phenylhexan-1-one (6.17). Following general procedure A for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.1** on a 0.154 mmol scale, the desired product (26.9 mg, 82%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. Similarly, on a 1.54 mmol scale, the desired product (164 mg,

77%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2966, 2935, 2878, 1683, 1449, 1139, 984, 861, 753, 687 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.97 (d, 2H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.60 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.49 (t, 2H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.54 (t, 2H, $J = 14.5 \text{ Hz}$), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.59-1.52 (sext, 2H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 0.98 (t, 3H, $J = 7.4 \text{ Hz}$); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 470 MHz) δ -91.5 (p, 2F, $J = 16.1 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 194.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.7 \text{ Hz}$), 136.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 1.7 \text{ Hz}$), 133.8, 128.9, 128.7, 123.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 242 \text{ Hz}$), 44.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.7 \text{ Hz}$), 38.4 (t, $J_{\text{C-F}} = 23.8 \text{ Hz}$), 15.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.8 \text{ Hz}$), 14.0. HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 213.1086; found 213.1085.

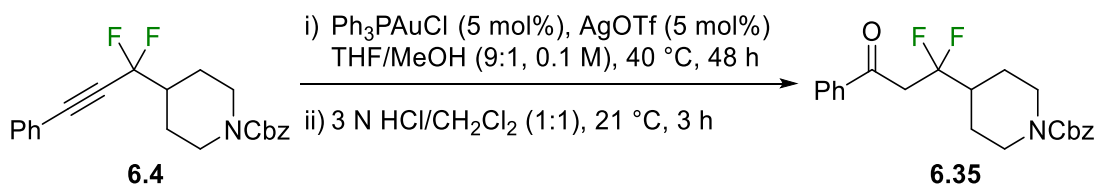


3,3-Difluoro-1,5-diphenylpentan-1-one (6.33). Following general procedure A for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.2** on a 0.117 mmol scale, the desired product (23.2 mg, 72%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3062, 3028, 2933, 1683, 1449, 1363, 1049, 908, 731, 687 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.96-7.94 (m, 2H), 7.60 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.49 (t, 2H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.28 (t, 2H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.22-7.17 (m, 3H), 3.57 (t, 2H, $J = 14.4 \text{ Hz}$), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 470 MHz) δ -92.1 (p, 2F, $J = 15.9 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 193.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.9 \text{ Hz}$), 140.5, 136.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 1.7 \text{ Hz}$), 133.9, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 126.4, 122.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 243 \text{ Hz}$), 44.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.6 \text{ Hz}$), 38.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 24.0 \text{ Hz}$), 28.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.1 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.1242; found 275.1244.



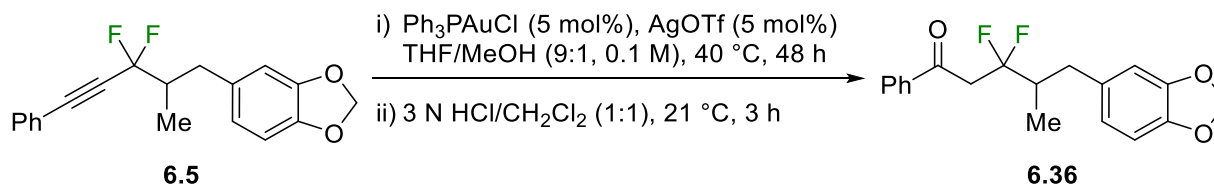
Ethyl 5,5-difluoro-7-oxo-7-phenylheptanoate (6.34). Following general procedure A for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.3** on a 0.113 mmol scale, the desired product (26.8 mg, 84%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 15% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2982, 2256, 1729, 1688,$

1449, 1367, 1182, 908, 728, 688 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.49 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 4.14 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.56 (t, 2H, $J = 14.4$ Hz), 2.38 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.26 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -91.2 (m, 2F); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 193.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.7$ Hz), 173.1, 136.8, 133.9, 128.9, 128.6, 122.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 243$ Hz), 60.6, 44.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.7$ Hz), 35.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 24.3$ Hz), 33.7, 17.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.0$ Hz), 14.4; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.1297; found 285.1268.



Benzyl 4-(1,1-difluoro-3-oxo-3-phenylpropyl)piperidine-1-carboxylate (6.35).

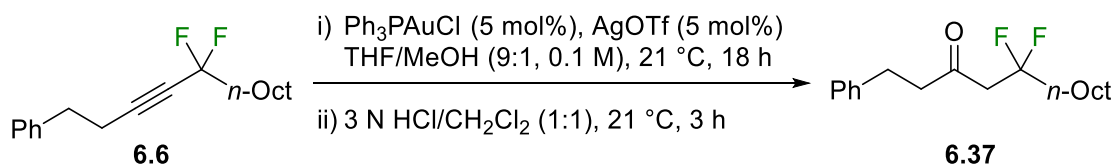
Following general procedure C for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic gem-difluoride **6.4** on a 0.0812 mmol scale, the desired product (22.5 mg, 72%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 20% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3061, 2931, 2858, 1686, 1427, 1324, 1231, 1119, 1025, 748$ cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.49 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.37-7.31 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.30 (bs, 2H), 3.55 (t, 2H, $J = 15.1$ Hz), 2.77 (bs, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 1.84 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz), 1.54-1.47 (m, 2H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -99.7 (m, 2F); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 193.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.5$ Hz), 155.1, 136.7, 136.6, 133.9, 128.8, 128.5, 128.5, 128.0, 127.9, 123.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 245$ Hz), 67.1, 43.4, 42.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.9$ Hz), 41.4 (t, $J_{\text{C-F}} = 23.3$ Hz), 24.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.4$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.1719; found 388.1696.



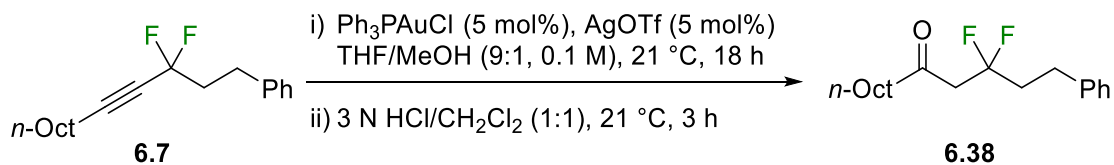
5-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3,3-difluoro-2-methyl-1-phenylpentan-1-one (6.36).

Following general procedure C for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic gem-difluoride **6.5** on a 0.0954 mmol scale, the desired product (19.4 mg, 61%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 7% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu =$

2976, 2886, 1683, 1488, 1442, 1244, 1036, 927, 808, 686 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.60 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.49 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.68 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 5.90 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 5.89 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 3.58 (td, 2H, $J = 15.8, 3.5$ Hz), 3.06 (dd, 1H, $J = 13.6, 3.9$ Hz), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.34 (dd, 1H, $J = 13.5, 10.6$ Hz), 0.98 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -99.0 (m, 2F); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 194.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.2$ Hz), 147.8, 146.1, 137.0, 133.7, 133.3, 128.8, 128.7, 124.4 (t, $J_{\text{C-F}} = 246$ Hz), 122.2, 109.6, 108.3, 101.0, 43.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.8$ Hz), 41.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 22.4$ Hz), 35.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.8$ Hz), 12.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.8$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.1272; found 333.1297.

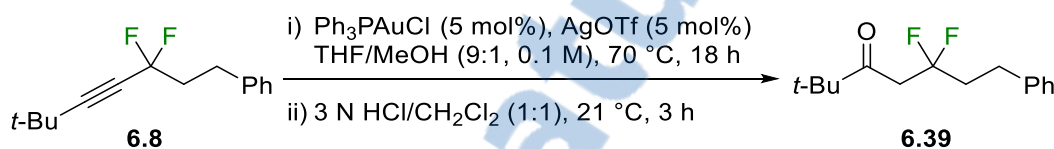


5,5-Difluoro-1-phenyltridecan-3-one (6.37). Following general procedure A for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.6** on a 0.103 mmol scale, the desired product (28.3 mg, 89%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2954, 2916, 2848, 1715, 1372, 1150, 1026, 969, 921, 703$ cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.28 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.21-7.17 (m, 3H), 2.97-2.84 (m, 6H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) -92.8 (p, 2F, $J = 16.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 203.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.4$ Hz), 140.7, 128.7, 128.5, 126.3, 122.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 242$ Hz), 49.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.2$ Hz), 45.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz), 36.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 24.1$ Hz), 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 22.8, 22.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.5$ Hz), 14.3; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.2181; found 311.2175.

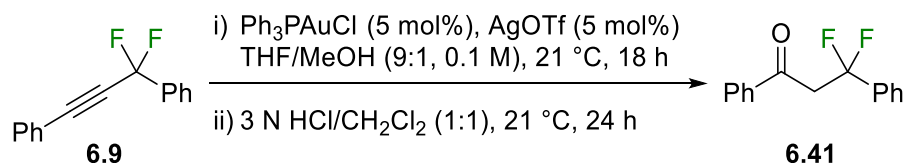


3,3-Difluoro-1-phenyltridecan-5-one (6.38). Following general procedure A for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.7** on a 0.103 mmol scale, the

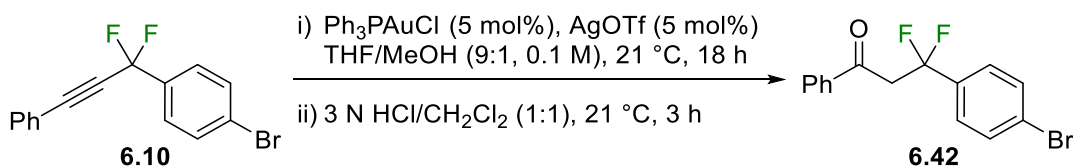
desired product (26.8 mg, 84%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 2% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) ν = 2953, 2925, 2855, 1721, 1530, 1350, 1072, 812, 724, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 3H), 2.98 (t, 2H, J = 15.3 Hz), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.48 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, J = 6.9 Hz); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -93.3 (p, 2F, J = 16.2 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 204.7 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 4.6 Hz), 140.4, 128.7, 128.5, 126.4, 122.4 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 242.7 Hz), 48.9 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 26.0 Hz), 44.5 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 1.9 Hz), 38.2 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 24.1 Hz), 32.0, 29.5, 29.2, 29.2, 28.6 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 5.0 Hz), 23.4, 22.8, 14.2; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.2181; found 311.2173.



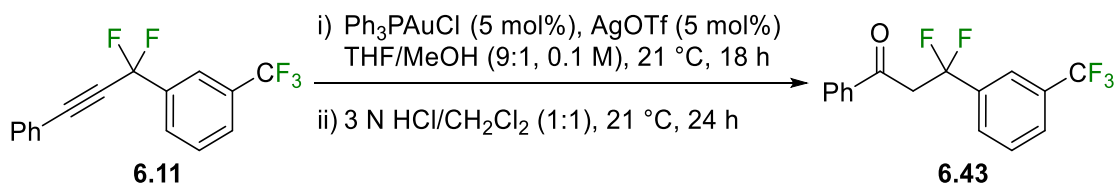
5,5-Difluoro-2,2-dimethyl-7-phenylheptan-3-one (6.39). Chloro(triphenylphosphine) gold(I) (3.1 mg, 0.0063 mmol, 5 mol%) and silver trifluoromethanesulfonate (1.6 mg, 0.0063 mmol, 5 mol%) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of propargylic gem-difluoride **6.8** (30 mg, 0.127 mmol) in THF/MeOH (9:1, 1.27 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. The reaction was then transferred to a round-bottom flask, using CH_2Cl_2 to rinse the vial. The volatiles were removed *in vacuo*, after which 3 mL of CH_2Cl_2 and 3 mL of 3 N HCl were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours, at which point 2-fluoro-4-nitrotoluene (28.3 mg, 0.182 mmol) was added as an internal standard. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 two more times. The combined organic layers were washed with water (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. An NMR yield of 7% was estimated by ^{19}F NMR analysis of the crude reaction mixture. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -92.2 (p, 2F, J = 15.6 Hz, 0.0145 mmol, 7%).



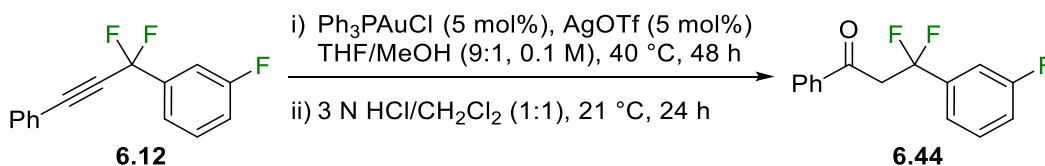
3,3-Difluoro-1,3-diphenylpropan-1-one (6.41). Following general procedure B for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.9** on a 0.131 mmol scale, the desired product (21.1 mg, 65%) was isolated as a white solid by flash chromatography using hexanes. mp 57-59 °C; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3061, 2924, 1692, 1596, 1311, 1209, 1147, 984, 819, 686 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.48-7.42 (m, 5H), 3.87 (t, 2H, $J = 14.7$ Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -90.3 (t, 2F, $J = 14.9$ Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz), 136.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 1.4$ Hz), 133.6, 130.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz), 128.7, 128.5, 128.4, 127.2, 125.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.2$ Hz), 120.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 245$ Hz), 47.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 28.2$ Hz); HRMS-APPI calcd for C₁₅H₁₂FO [M-F]⁺ 227.0867; found 227.0868.



3-(4-Bromophenyl)-3,3-difluoro-1-phenylpropan-1-one (6.42). Following general procedure A for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.10** on a 0.0977 mmol scale, the desired product (26.0 mg, 82%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3061, 2923, 1675, 1488, 1312, 1208, 1008, 825, 757, 686 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.61-7.55 (m, 3H), 7.47 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 3.87 (t, 2H, $J = 14.3$ Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -90.0 (t, 2F, $J = 14.2$ Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.5$ Hz), 136.6, 135.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.2$ Hz), 133.9, 131.8, 128.9, 128.6, 127.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.2$ Hz), 124.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz), 120.4 (t, $J_{\text{C-F}} = 245$ Hz), 47.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 28.2$ Hz); HRMS-APPI calcd for C₂₃H₁₂BrF₂O [M+H]⁺ 325.0034; found 325.0061.



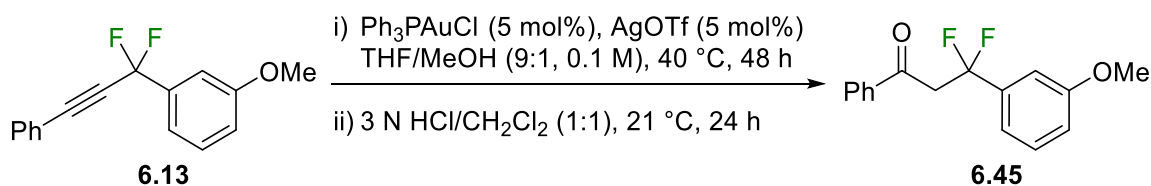
3,3-Difluoro-1-phenyl-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (6.43). Following general procedure B for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.11** on a 0.101 mmol scale, the desired product (19.0 mg, 60%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 30% CH₂Cl₂/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2928, 1693, 1598, 1449, 1344, 1279, 1122, 1075, 908, 812 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.70 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.47 (t, 2H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.92 (t, 2H, $J = 14.3 \text{ Hz}$); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -62.8 (s, 3F), -90.4 (t, 2F, $J = 14.5 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.4 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.7 \text{ Hz}$), 137.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.5 \text{ Hz}$), 136.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 1.7 \text{ Hz}$), 134.0, 131.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.9 \text{ Hz}$), 129.2, 128.9, 128.5, 127.0 (m), 123.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 272 \text{ Hz}$), 122.5 (m), 120.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 245 \text{ Hz}$), 47.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 27.9 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for C₁₆H₁₂F₅O [M+H]⁺ 315.0803; found 315.0773.



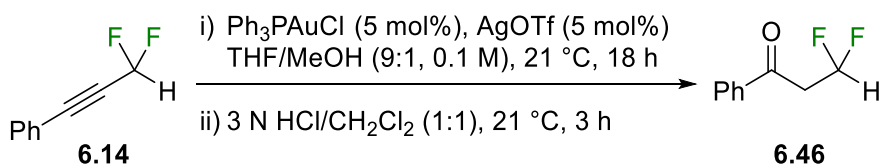
3,3-Difluoro-3-(3-fluorophenyl)-1-phenylpropan-1-one (6.44). Following general procedure D for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.12** on a 0.122 mmol scale, the desired product (15.8 mg, 49%) was isolated as a pale orange oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3066, 2934, 2851, 1689, 1593, 1321, 1221, 1184, 991, 872 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, 2H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.59 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.47 (t, 2H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.39 (q, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.32 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.26 (d, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.12 (t, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 3.87 (t, 2H, $J = 14.5 \text{ Hz}$); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -90.2 (t, 2F, $J = 14.3 \text{ Hz}$), -111.8 (q, 1F, $J = 8.3 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.3 \text{ Hz}$), 162.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.0 \text{ Hz}$), 138.8 (td, $J_{\text{C-F}} = 26.4, 7.2 \text{ Hz}$), 133.9, 130.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.9 \text{ Hz}$), 128.9, 128.6, 121.1 (td, $J_{\text{C-F}} = 6.3, 3.3 \text{ Hz}$), 119.9 (td, $J_{\text{C-F}} = 245, 1.9 \text{ Hz}$), 118.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.3 \text{ Hz}$), 117.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.0$



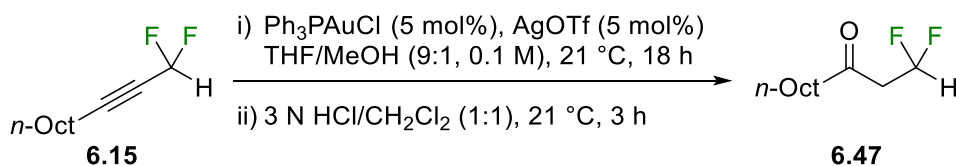
Hz), 112.9 (dt, $J_{C-F} = 23.8, 6.5$ Hz), 47.0 (t, $J_{C-F} = 27.9$ Hz); HRMS-APPI calcd for $C_{15}H_{11}F_2O$ $[M-F]^+$ 245.0772; found 245.0746.



3,3-Difluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one (6.13). Following general procedure D for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.13** on a 0.116 mmol scale, no product formation could be detected by ^{19}F NMR spectroscopy.

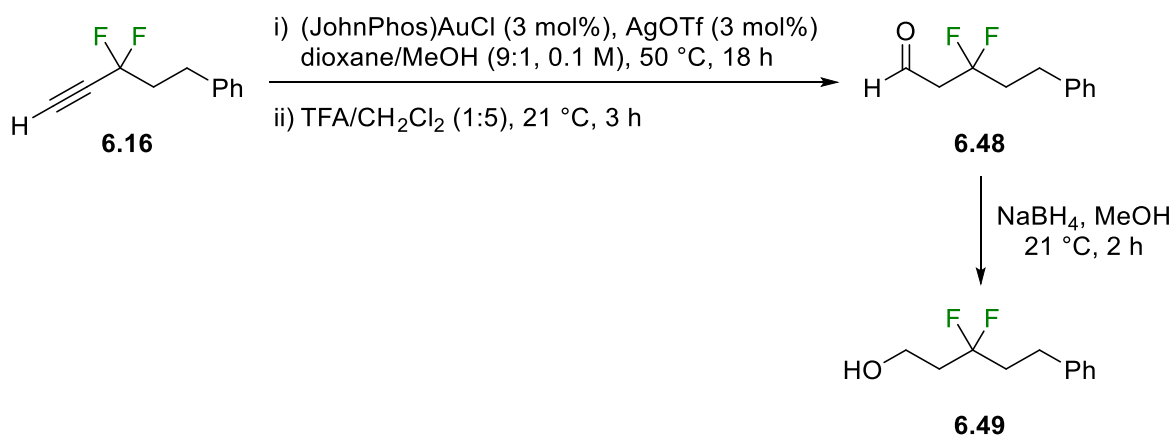


3,3-Difluoro-1-phenylpropan-1-one (6.46). Following general procedure A for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.14** on a 0.197 mmol scale, the desired product (21.6 mg, 64%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3063, 2930, 1685, 1597, 1421, 1325, 1215, 1118, 1036, 881$ cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.63 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.51 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 6.41 (tt, 1H, $J = 55.5, 4.6$ Hz), 3.55 (td, 2H, $J = 15.2, 4.6$ Hz); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -116.9 (dt, 2F, $J = 55.1, 15.1$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 193.9 (t, $J_{C-F} = 6.6$ Hz), 136.1 (t, $J_{C-F} = 1.8$ Hz), 134.2, 129.0, 128.3, 115.0 (t, $J_{C-F} = 238$ Hz), 43.1 (t, $J_{C-F} = 23.4$ Hz); HRMS-APPI calcd for $C_9H_9F_2O$ $[M+H]^+$ 171.0616; found 171.0595.



1,1-Difluoroundecan-3-one (6.47). Following general procedure A for the gold-catalyzed formal hydration of propargylic *gem*-difluoride **6.15** on a 0.159 mmol scale, the desired product (25.8 mg, 78%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 3%

EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 2925, 2855, 1719, 1465, 1418, 1391, 1302, 1114, 1043, 1015 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (t, 1H, $J = 55.5 \text{ Hz}$), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.55 (p, 2H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 1.38 (p, 2H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.32-1.24 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, $J = 6.9 \text{ Hz}$); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -103.9 (dt, 2F, $J = 56.0, 5.4 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 104.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 231 \text{ Hz}$), 91.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 7.0 \text{ Hz}$), 72.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 33.5 \text{ Hz}$), 31.9, 29.3, 29.1, 28.9, 27.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.2 \text{ Hz}$), 22.8, 18.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 2.6 \text{ Hz}$), 14.2; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.1555; found 207.1526.

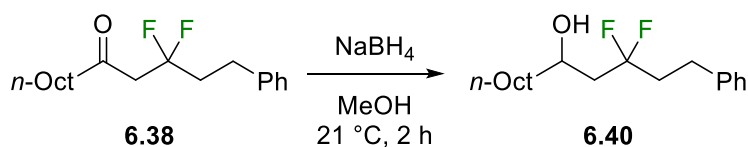


3,3-Difluoro-3-phenylpropanal (6.48). (JohnPhos)AuCl (2.7 mg, 0.0050 mmol, 3 mol%) and silver trifluoromethanesulfonate (1.3 mg, 0.0050 mmol, 3 mol%) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of propargylic *gem*-difluoride **6.16** (30 mg, 0.166 mmol) in dioxane/MeOH (9:1, 1.66 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 18 hours. The reaction was then transferred to a round-bottom flask, using CH_2Cl_2 to rinse the vial. The volatiles were removed *in vacuo*, after which 2.5 mL of CH_2Cl_2 and 0.5 mL of TFA were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then quenched by the addition of H_2O . The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. Fluorobenzene (40 μL , 0.429 mmol) was added mixture as an internal standard and an NMR yield of 82% was estimated by $^{19}\text{F NMR}$ analysis of the crude reaction mixture. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 470 MHz) δ -94.6 (p, 2F, $J = 16.5 \text{ Hz}$, 0.1370 mmol, 82%).

3,3-Difluoro-3-phenylpropan-1-ol (6.49). The crude reaction mixture was dissolved in MeOH (0.8 mL) and sodium borohydride (12.6 mg, 0.333 mmol) was added. The resulting

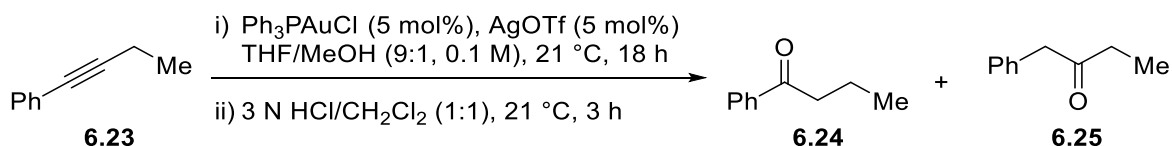
mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The combined organic layers were washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (23.1 mg, 69%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 25% EtOAc/hexanes. IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3357, 2934, 1497, 1455, 1379, 1054, 926, 845, 746, 697 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.29 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 3H), 3.89 (t, 2H, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 4H), 1.59 (bs, 1H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -97.8 (p, 2F, $J = 16.7 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.6, 128.7, 128.4, 126.4, 124.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 241 \text{ Hz}$), 57.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.5 \text{ Hz}$), 39.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 24.2 \text{ Hz}$), 39.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 25.0 \text{ Hz}$), 28.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.2 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for C₁₁H₁₈F₂NO [M+NH₄]⁺ 218.1351; found 218.1344.

6.4.6 Réduction d'une 3,3-difluorocétone

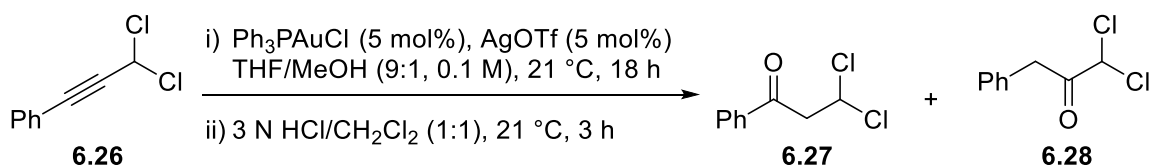


3,3-Difluoro-1-phenyltridecan-5-ol (6.40). To a stirring solution of 3,3-difluoroketone **6.38** (26 mg, 0.0838 mmol) in MeOH (0.4 mL) was added sodium borohydride (6.3 mg, 0.168 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The combined organic layers were washed with brine (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (24.3 mg, 93%) was isolated as a white solid by flash chromatography using 15% EtOAc/hexanes. mp 37-38 °C; IR (ATR, ZnSe) $\nu = 3385, 2955, 2916, 2849, 1456, 1386, 1149, 1030, 848, 698 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, 2H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.23-7.20 (m, 3H), 4.05-3.99 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 3H), 1.34-1.26 (m, 12H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -96.7 (m, 2F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.7, 128.7, 128.5, 126.4, 125.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 241 \text{ Hz}$), 67.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 4.3 \text{ Hz}$), 43.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 23.4 \text{ Hz}$), 39.2 (t, $J_{\text{C-F}} = 25.0 \text{ Hz}$), 37.9, 32.0, 29.7, 29.6, 29.4, 28.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.2 \text{ Hz}$), 25.5, 22.8, 14.3; HRMS-APPI calcd for C₁₉H₃₄F₂NO [M+NH₄]⁺ 330.2603; found 330.2576.

6.4.7 Hydratation de substrats non-fluorés



1-Phenylbutan-1-one (6.24); 1-Phenylbutan-2-one (6.25). Chloro(triphenylphosphine)-gold(I) (5.7 mg, 0.0115 mmol, 5 mol%) and silver trifluoromethanesulfonate (3.0 mg, 0.0115 mmol, 5 mol%) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of 1-phenyl-1-butyne (**6.23**, 30 mg, 0.230 mmol) in THF/MeOH (9:1, 2.3 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was then transferred to a round-bottom flask, using CH_2Cl_2 to rinse the vial. The volatiles were removed *in vacuo*, after which 3 mL of CH_2Cl_2 and 3 mL of 3 N HCl were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours, at which point 1,4-dimethoxybenzene (11.3 mg, 0.0818 mmol) was added as an internal standard. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 two more times. The combined organic layers were washed with water (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. Yields were estimated by ^1H NMR analysis of the crude reaction mixture. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.95 (**6.24**,²⁸⁰ t, 2H, $J = 7.3$ Hz, 0.0956 mmol, 41%), 2.47 (**6.25**,²⁸¹ q, 2H, $J = 7.3$ Hz, 0.0680 mmol, 30%), 2.42 (**6.23**,²⁷⁶ q, 2H, $J = 7.5$ Hz, 0.0422 mmol, 18%).

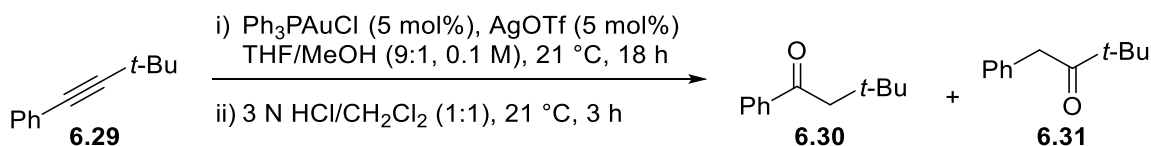


3,3-Dichloro-1-phenylpropan-1-one (6.27); 1,1-Dichloro-3-phenylpropan-2-one (6.28). Chloro(triphenylphosphine)gold(I) (4.0 mg, 0.0081 mmol, 5 mol%) and silver trifluoromethanesulfonate (2.1 mg, 0.0081 mmol, 5 mol%) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after

²⁸⁰ Zhao, B.; Lu, X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5987.

²⁸¹ Zhang, G.; Hu, X.; Chiang, C.-W.; Yi, H.; Pei, P.; Singh, A. K.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12037.

which a solution of (3,3-dichloroprop-1-yn-1-yl)benzene²⁸² (**6.26**, 30 mg, 0.162 mmol) in THF/MeOH (9:1, 1.6 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was then transferred to a round-bottom flask, using CH₂Cl₂ to rinse the vial. The volatiles were removed *in vacuo*, after which 3 mL of CH₂Cl₂ and 3 mL of 3 N HCl were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours, at which point 1,4-dimethoxybenzene (9.3 mg, 0.0673 mmol) was added as an internal standard. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ two more times. The combined organic layers were washed with water (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Yields were estimated by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.49 (**6.26**,²⁸² s, 1H, 0.1600 mmol, 99%), 6.31 (**6.27**,²⁸³ s, 1H, 0.0007 mmol, <1%).



3,3-Dimethyl-1-phenylbutan-1-one (6.30); 3,3-Dimethyl-1-phenylbutan-2-one (6.31). Chloro(triphenylphosphine)gold(I) (4.7 mg, 0.0095 mmol, 5 mol%) and silver trifluoromethanesulfonate (2.4 mg, 0.0095 mmol, 5 mol%) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of (3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)benzene²⁸⁴ (**6.29**, 30 mg, 0.190 mmol) in THF/MeOH (9:1, 1.9 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was then transferred to a round-bottom flask, using CH₂Cl₂ to rinse the vial. The volatiles were removed *in vacuo*, after which 3 mL of CH₂Cl₂ and 3 mL of 3 N HCl were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours, at which point 1,4-dimethoxybenzene (9.6 mg, 0.0695 mmol) was added as an internal standard. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ two more times. The combined organic layers

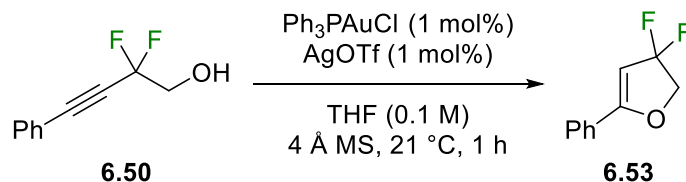
²⁸² Newman, M. S.; Ream, B. C. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3861.

²⁸³ Ichikawa, N.; Iwakiri, H.; Edamura, K.; Kubota, S. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1981**, *54*, 832.

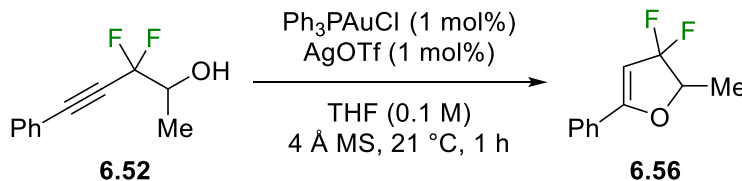
²⁸⁴ Shi, S.; Zhang, Y. *Synlett* **2007**, *12*, 1843.

were washed with water (1x), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Yields were estimated by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.32 (**6.29**,²⁸⁴ s, 9H, 0.1787 mmol, 94%), 1.23 (**6.31**,²⁸⁵ s, 9H, 0.0011 mmol, <1%), 1.06 (**6.30**,²⁸⁶ s, 9H, 0.0072 mmol, 4%).

6.4.8 Hydroalkoxylation intramoléculaire des *gem*-difluorures propargyliques et transformations subséquentes



3,3-Difluoro-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (6.53). Chloro(triphenylphosphine) gold(I) (0.8 mg, 0.0016 mmol, 1 mol%), silver trifluoromethanesulfonate (0.4 mg, 0.0016 mmol, 1 mol%) and 4 Å molecular sieve (10 mg) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of propargylic *gem*-difluoride **6.50** (30 mg, 0.165 mmol) in THF (1.65 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. A sample was taken and a yield of 100% was estimated by ¹⁹F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -82.2 (t, 2F, *J* = 16.9 Hz, 0.1652 mmol, 100%).

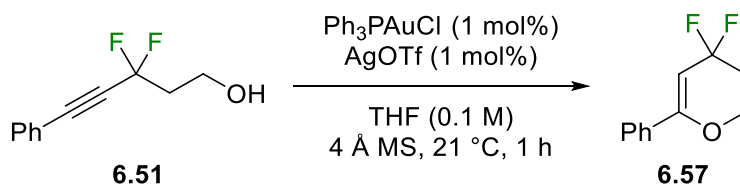


3,3-Difluoro-2-methyl-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (6.56). Chloro(triphenylphosphine) gold(I) (0.8 mg, 0.0015 mmol, 1 mol%), silver trifluoromethanesulfonate (0.4 mg, 0.0015 mmol, 1 mol%) and 4 Å molecular sieve (10 mg) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of propargylic *gem*-difluoride **6.52** (30 mg, 0.153 mmol) in THF (1.53

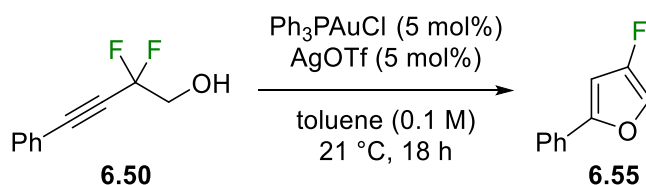
²⁸⁵ Gudla, V.; Balamurugan, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5243.

²⁸⁶ Kim, H. R.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2943.

mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. A sample was taken and a yield of 92% was estimated by ^{19}F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -83.5 (dd, 1F, $J = 250$, 19.9 Hz, 0.1417 mmol, 93%), -94.0 (dd, 1F, $J = 250$, 13.0 Hz, 0.1410 mmol, 92%).

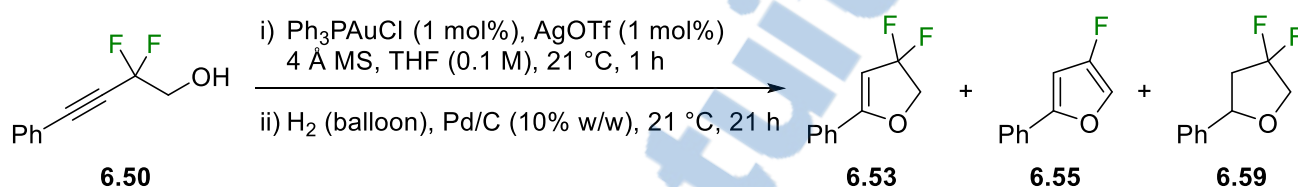


4,4-Difluoro-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran (6.57). Chloro(triphenylphosphine) gold(I) (0.8 mg, 0.0015 mmol, 1 mol%), silver trifluoromethanesulfonate (0.4 mg, 0.0015 mmol, 1 mol%) and 4 Å molecular sieve (10 mg) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of propargylic *gem*-difluoride **6.51** (30 mg, 0.153 mmol) in THF (1.53 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. A sample was taken and a yield of 92% was estimated by ^{19}F NMR analysis of the crude reaction mixture using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -86.9 (t, 2F, $J = 12.4$ Hz, 0.1446 mmol, 95%).

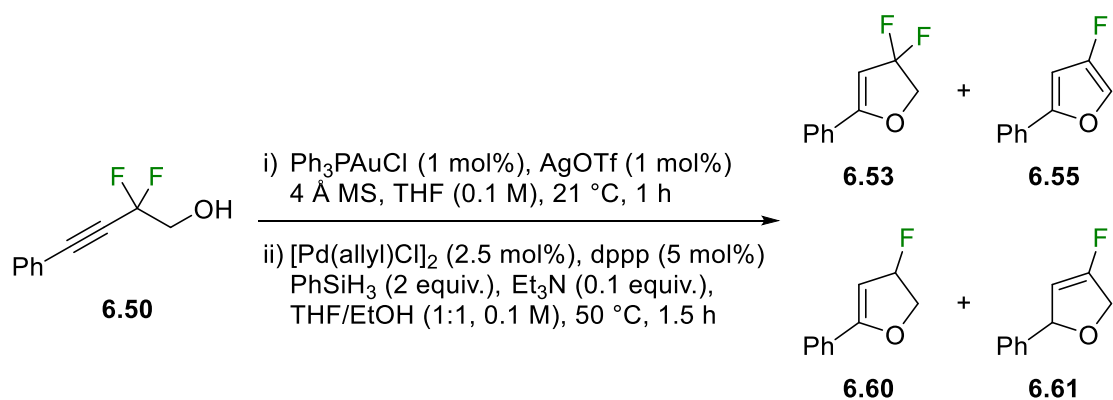


4-Fluoro-2-phenylfuran (6.55). Chloro(triphenylphosphine) gold(I) (4.1 mg, 0.0082 mmol, 5 mol%) and silver trifluoromethanesulfonate (2.1 mg, 0.0082 mmol, 5 mol%) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of propargylic *gem*-difluoride **6.50** (30 mg, 0.165 mmol) in THF (1.65 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, after which saturated NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product (16.9 mg, 63%) was isolated as a

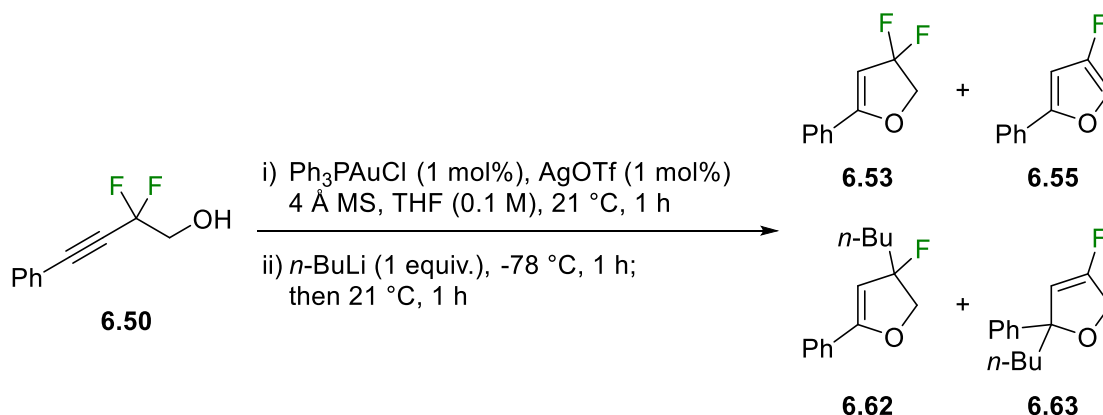
colorless oil by flash chromatography using hexanes. IR (ATR, diamond) $\nu = 3165, 3126, 3063, 1618, 1541, 1400, 1225, 993, 903, 754 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.62 (d, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.29 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 6.57 (s, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 470 MHz) δ -168.6 (d, 1F, $J = 4.9 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 154.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 249 \text{ Hz}$), 152.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.7 \text{ Hz}$), 130.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.3 \text{ Hz}$), 128.9, 128.2, 125.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 29.5 \text{ Hz}$), 123.9, 97.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.0 \text{ Hz}$); In all conditions tested (HRMS-ESI, HRMS-APPI), no fragment originating from **6.55** could be identified.



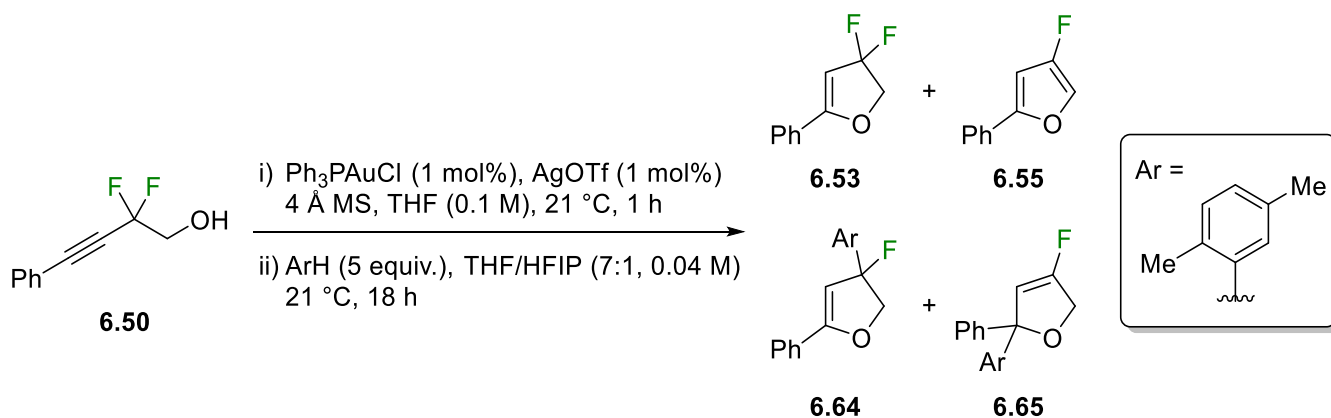
4,4-Difluoro-2-phenyltetrahydrofuran (6.59). Chloro(triphenylphosphine) gold(I) (0.8 mg, 0.0016 mmol, 1 mol%), silver trifluoromethanesulfonate (0.4 mg, 0.0016 mmol, 1 mol%) and 4 Å molecular sieve (10 mg) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of propargylic *gem*-difluoride **6.50** (30 mg, 0.165 mmol) in THF (1.65 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Pd/C (10% Pd, 3 mg, 10% w/w) was added, after which the solution was bubbled with hydrogen for 10 minutes. The resulting solution was stirred at room temperature under hydrogen (balloon) for 21 hours. A sample was taken and proportions relative to all fluorinated products were estimated by $^{19}\text{F NMR}$ analysis of the crude reaction mixture. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 470 MHz) δ -81.9 (**6.53**, t, 2F, $J = 17.4 \text{ Hz}$, 71%), -102.1 (**6.59**, p, 2F, $J = 14.1 \text{ Hz}$, 13%), -168.9 (**6.55**, d, 1F, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 16%).



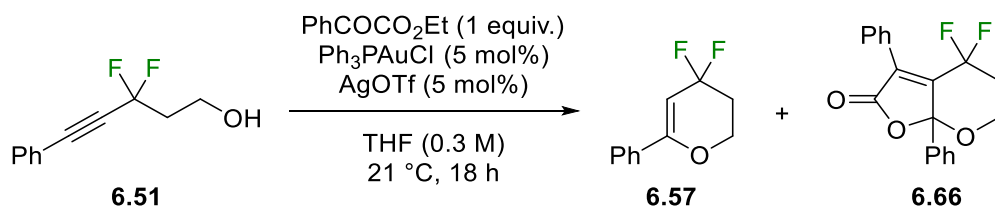
3-Fluoro-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (6.60); 4-Fluoro-2-phenyl-2,5-dihydrofuran (6.61). Chloro(triphenylphosphine) gold(I) (0.8 mg, 0.0016 mmol, 1 mol%), silver trifluoromethanesulfonate (0.4 mg, 0.0016 mmol, 1 mol%) and 4 Å molecular sieve (10 mg) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of propargylic *gem*-difluoride **6.50** (30 mg, 0.165 mmol) in THF (1.65 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The resulting mixture was filtered over a short pad of Celite that was rinsed with EtOH (1.65 mL). The solution was directly transferred to another glass vial, after which dppp (3.4 mg, 0.0082 mmol) and $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (1.5 mg, 0.0041 mmol) were added. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon. Phenylsilane (41 μL , 0.329 mmol) and Et_3N (0.5 M in EtOH, 33 μL , 0.016 mmol) were finally added and the resulting mixture was stirred at 50 °C for 1.5 hours. A sample was taken and, using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard, the formation of **6.61** could be detected in a 4% yield by ^{19}F NMR analysis with no formation of **6.60**, whereas yields of 59% of **6.53** and 37% of **6.55** could be estimated. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -81.9 (**6.53**, t, 2F, $J = 17.2$ Hz, 0.0972 mmol, 59%), -129.9 (**6.61**, s, 1F, 0.0072 mmol, 4%), -168.9 (**6.55**, d, 1F, $J = 5.4$ Hz, 0.0602 mmol, 37%).



3-Butyl-3-fluoro-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (6.62); 2-Butyl-4-fluoro-2-phenyl-2,5-dihydrofuran (6.63). Chloro(triphenylphosphine) gold(I) (0.8 mg, 0.0016 mmol, 1 mol%), silver trifluoromethanesulfonate (0.4 mg, 0.0016 mmol, 1 mol%) and 4 Å molecular sieve (10 mg) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of propargylic *gem*-difluoride **6.50** (30 mg, 0.165 mmol) in THF (1.65 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour, after which it was brought to -78 °C. *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 66 µL, 0.165 mmol) was added and stirring was continued at -78 °C for 1 hour, and then at room temperature for 1 hour. A sample was taken and, using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard, no formation of **6.62** or **6.63** could be detected by ^{19}F NMR analysis, whereas yields of 61% of **6.53** and 34% of **6.55** could be estimated. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -82.0 (**6.53**, t, 2F, $J = 17.3$ Hz, 0.1006 mmol, 61%), -169.0 (**6.55**, d, 1F, $J = 5.0$ Hz, 0.0553 mmol, 34%).



3-(2,5-Dimethylphenyl)-3-fluoro-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (6.64); 2-(2,5-Dimethylphenyl)-4-fluoro-2-phenyl-2,5-dihydrofuran (6.65). Chloro(triphenylphosphine) gold(I) (0.8 mg, 0.0016 mmol, 1 mol%), silver trifluoromethanesulfonate (0.4 mg, 0.0016 mmol, 1 mol%) and 4 Å molecular sieve (10 mg) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which a solution of propargylic *gem*-difluoride **6.50** (30 mg, 0.165 mmol) in THF (1.65 mL) was added. The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The resulting mixture was filtered over a short pad of Celite that was rinsed with THF (1.65 mL). The solution was directly transferred to another glass vial, a magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon. Then, *p*-xylene (101 µL, 0.823 mmol) and HFIP (0.5 mL) were added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2x). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard, no formation of **6.64** or **6.65** could be detected by ¹⁹F NMR analysis, whereas a 79% yield of **6.55** could be estimated. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ -168.7 (**6.55**, d, 1F, *J* = 5.2 Hz, 0.1310 mmol, 79%)



4,4-Difluoro-3,7a-diphenyl-5,6-dihydro-4H-furo[2,3-*b*]pyran-2(7aH)-one (6.66). Chloro(triphenylphosphine) gold(I) (3.8 mg, 0.0076 mmol, 1 mol%) and silver trifluoromethanesulfonate (2.0 mg, 0.0076 mmol, 1 mol%) were charged into a glass vial. A magnetic stir bar was added, and then the vial was sealed and flushed with argon, after which THF (0.2 mL) was added, followed by a solution of propargylic *gem*-difluoride **6.51** (30 mg, 0.153 mmol) and ethyl benzoylformate (24 µL, 0.153 mmol) in THF (0.3 mL). The vial was wrapped with aluminum foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. A sample was taken and, using 2-fluoro-4-nitrotoluene as an internal standard, no formation of **6.66** could be detected by ¹⁹F NMR analysis, whereas an

88% yield of **6.57** could be estimated. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ -86.6 (**6.57**, t, 2F, $J = 13.1$ Hz, 0.1341 mmol, 88%).

6.4.9 Étude computationnelle par DFT

All computations were performed using the May 1, 2013 (R1) version of the GAMESS (US)²⁸⁷ software package. The program MacMolPlt (version 7.7)²⁸⁸ was used to help create the input files for each computation. Structure optimizations were performed using the standard convergence criteria of the GAMESS program. Vibrational frequency calculations were performed for all optimized structures in order to verify that the stationary points were true minima, and not transition structures or higher-order loci on the potential energy surface. Each structure was optimized and verified at the DFT level using the BP86 functional and the def2-TZVP basis set²⁸⁹ obtained from the Basis Set Exchange²⁹⁰ website. Scalar relativistic effects were introduced by using an effective core potential on gold to describe the innermost 60 electrons with the associated basis set. Solvation effects were considered using the SMD model²⁹¹ for ethanol to approximate the 1:1 THF/methanol solvent, by taking a mole fraction-weighted average of the published solvent descriptors.²⁹² All the relevant data can be found online at DOI: 10.1039/C7OB02406A.¹²⁵

²⁸⁷ (a) Schmidt, M. W.; Baldrige, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347; (b) Gordon, M. S.; Schmidt, M. W. Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later. In *Theory and Applications of Computational Chemistry*, Frenking, G.; Kim, K. S.; Scuseria, G. E., Eds. Elsevier: Amsterdam, **2005**; pp 1167-1189.

²⁸⁸ Bode, B. M.; Gordon, M. S. *J. Mol. Graphics Mod.* **1998**, *16*, 133.

²⁸⁹ Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.

²⁹⁰ (a) Feller, D. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 1571; (b) Schuchardt, K. L.; Didier, B. T.; Elsethagen, T.; Sun, L.; Gurumoorthi, V.; Chase, J.; Li, J.; Windus, T. L. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 1045.

²⁹¹ Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.

²⁹² Giesen, D. J.; Hawkins, G. D.; Liotard, D. A.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **1997**, *98*, 85.

Chapitre 7 :

Conclusion et travaux futurs

7.1 Retour sur les objectifs

7.1.1 Préparation de monofluoroalcènes par substitution de fluorures allyliques

Les travaux de la thèse de doctorat ont débuté par le développement de nouvelles conditions pour la substitution allylique des 3,3-difluoropropènes, dans le but d'en arriver à un système général pour la préparation des monofluoroalcènes β -substitués. Un regard vers la littérature nous a d'abord dirigés vers la catalyse au platine pour permettre la substitution via la formation d'un complexe π -allyle. Alors que nous avions de hautes attentes envers ce système, nous avons plutôt fait la découverte de profondes limitations. En effet, la substitution allylique catalysée au platine ne s'est montrée applicable qu'aux 3,3-difluoropropènes cycliques et seules les amines aliphatiques secondaires ont pu être employées avec succès en tant que nucléophiles.

Par la suite, par analogie avec la chimie du palladium et du platine, nous avons bon espoir que la catalyse au nickel puisse aussi permettre la substitution allylique des 3,3-difluoropropènes. À ce jour, nous ne nous sommes attardés qu'à l'utilisation d'amines comme nucléophiles. Cependant, une optimisation exhaustive de la transformation avec la morpholine comme nucléophile ne nous aura jamais permis de franchir la barre des 40 % de rendement, et ce malgré une charge catalytique élevée. Nous proposons que l'utilisation de nucléophiles durs attaquant d'abord le métal avant d'être introduits par transmétallation puisse être davantage adaptée, une avenue qui n'a toutefois pas été explorée jusqu'ici.

Les échecs que nous avons essuyés en regard de la catalyse métallique pour la substitution des 3,3-difluoropropènes nous ont motivés à explorer la réactivité des 3-chloro-3-fluoropropènes, pour lesquels nous avons émis l'hypothèse d'une addition oxydante facilitée. Ultiment, il s'est avéré qu'un catalyseur métallique est inutile dans cette transformation puisque le chlorure peut être déplacé par un nucléophile via une simple S_N2' pour générer les monofluoroalcènes attendus. La réaction exploite donc la différence des

caractères nucléofuges d'un fluor et d'un chlore en relation géminal. L'absence d'un catalyseur métallique aura permis l'utilisation d'une gamme particulièrement vaste de nucléophiles centrés sur l'azote, mais aussi le soufre, l'oxygène, le carbone et le phosphore. Les hydrures et les iodures auront également été employés avec succès. Alors que certaines transformations s'avéraient lentes, nous avons montré que l'ajout d'une quantité catalytique d'iodures provoque une importante accélération de la transformation découlant vraisemblablement du passage par un β -iodomonofluoroalcène. L'utilisation de substrats acycliques se sera ici avérée possible, mais celle-ci mène à la formation d'un mélange d'isomères *Z* et *E*. Nous avons toutefois remarqué que la sélectivité est affectée par le solvant employé, permettant ainsi d'induire la formation préférentielle de l'un ou l'autre des isomères, mais les sélectivités restent somme toute faibles. Nous avons également mis de l'avant certaines transformations des monofluoroalcènes β -substitués obtenus par cette méthode, permettant du coup d'accéder à de nouveaux motifs.

Dans un dernier volet, nous nous sommes intéressés à la préparation de monofluoroalcènes possédant un fragment borylé en β ou en γ . Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec un groupe de l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes dans le but d'établir les bases d'une collaboration future. Les 3-chloro-3-fluoropropènes se sont avérés de meilleurs précurseurs que les 3,3-difluoropropènes, mais pour la première fois un catalyseur métallique s'est montré nécessaire pour la substitution allylique de ces substrats. Les résultats les plus prometteurs ont été obtenus en catalyse au palladium pour la préparation des β -borylmonofluoroalcènes avec le B_2pin_2 , tandis que la catalyse au cuivre semble favorable pour la synthèse des γ -borylmonofluoroalcènes avec le $CH_2(Bpin)_2$. Nous avons par la suite montré la possibilité d'engager les β -borylmonofluoroalcènes dans des réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura. Nous avons également exploré l'allylboration d'aldéhydes aromatiques avec les β -borylmonofluoroalcènes pour générer des alcools homoallyliques fluorés. La transformation est bel et bien possible, mais s'associe parfois à un réarrangement semipinacologique spontané avec perte d'un fluorure et migration [1,2] sélective d'un aryle plutôt que d'un hydrure. Nous suggérons que l'atome de bore de l'organoboronate formé suite à l'allylboration puisse participer de façon intramoléculaire au bris du lien C-F, ce qui reste toutefois à valider.

7.1.2 Activation C-F des fluorures propargyliques permise par les liaisons hydrogène

Notre groupe s'intéresse depuis longtemps déjà à l'activation du lien C-F permise par les liaisons hydrogène, mais cette réactivité n'avait jusqu'ici été exploitée que pour les fluorures benzyliques. Nous souhaitons maintenant reprendre nos connaissances pour étendre la réactivité à une autre classe de fluorures organiques, notre attention s'étant tournée vers les fluorures propargyliques. Nous avons ainsi développé la réaction de Friedel-Crafts de ces substrats avec des nucléophiles aromatiques pour la préparation de (1-alkylprop-2-ynyl)arènes, des composés intrigants par la présence d'un carbone lié à quatre substituants d'hybridations formelles différentes. Nous avons identifié le HFIP comme étant un donneur de liaisons hydrogène approprié pour cette transformation et que l'ajout de TFA réduit la période d'induction associée à l'ionisation des premiers fluorures propargyliques. En effet, la réaction présente un profil autocatalytique où le HF constitue le véritable catalyseur. La transformation est limitée aux fluorures propargyliques secondaires et un très large excès du nucléophile aromatique est requis, sans quoi le système montre une réactivité incontrôlée. La réaction ne présente donc qu'un faible intérêt synthétique. Il s'agit cependant du premier cas de la fonctionnalisation des fluorures propargyliques via le bris du lien C-F, en plus de constituer un exemple supplémentaire de la possibilité de rompre ce lien fort par le biais d'interactions faibles.

7.1.3 Hydratation et hydroalkoxylation des *gem*-difluorures propargyliques

Dans un ultime effort, nous nous sommes attaqués à l'addition de nucléophiles oxygénés sur les *gem*-difluorures propargyliques catalysée par des complexes d'or. Nous souhaitons ici montrer que le fragment difluorométhylène pourrait induire un biais électronique suffisamment important pour provoquer une régiosélectivité élevée pour l'attaque du nucléophile sur le carbone de l'alcyne distal par rapport audit difluorométhylène, un effet qui a plus tard été corroboré par une étude computationnelle.

Notre attention s'est d'abord portée sur une réaction d'hydratation de l'alcyne, le méthanol s'étant avéré le nucléophile de choix. Cependant, ceci mène initialement à un mélange de cétone, d'acétal et d'éther d'énol, mais une simple étape subséquente d'hydrolyse permet de ne retrouver que le composé carbonylé attendu. Au terme de ces étapes, et ce pour une

variété de substrats, nous avons noté une parfaite régiosélectivité pour la formation des 3,3-difluorocétones, un phénomène rare pour l'hydratation d'alcynes internes. Dans le cas d'un difluorure propargylique présentant un alcyne terminal, des conditions plus fortes ont été nécessaires, mais ont néanmoins permis la formation régiosélective d'un 3,3-difluoroaldéhyde. Il s'agit ici du produit d'hydratation anti-Markovnikov, ce qui va à l'encontre de la sélectivité usuelle pour l'hydratation des alcynes terminaux catalysée à l'or. Notamment pour des raisons de sélectivité, cette réaction d'hydratation des *gem*-difluorures propargyliques représente une alternative de choix à la déoxofluoruration des composés 1,3-dicarbonylés. Cette voie de synthèse souffre cependant du peu de méthodes efficaces disponibles à ce jour pour la préparation des *gem*-difluorures propargyliques.

Nous avons par la suite souhaité développer une variante de cette transformation, mais où l'alcool nucléophile est lié au *gem*-difluorure propargylique par le biais d'une chaîne carbonée. On parle donc d'une cyclisation par hydroalkoxylation intramoléculaire pour mener à des hétérocycles fluorés. Le produit direct de cette réaction est un éther d'énol cyclique *gem*-difluoré, pour lequel des rendements élevés sont obtenus dans les solvants étherés. Malheureusement, il s'avère cependant inapte à la purification par chromatographie sur gel de silice. Nos efforts pour identifier une transformation efficace de ces éthers d'énol cycliques sans passer par une purification préalable n'ont jusqu'ici mené qu'à des résultats décevants. Parallèlement, nous avons remarqué que la cyclisation des alcools homopropargyliques *gem*-difluorés dans le toluène mène à un produit différent. En effet, suite à l'étape d'hydroalkoxylation, la perte de HF résulte plutôt en l'obtention d'un fluorofurane, lequel est stable suffisamment longtemps pour être isolé et caractérisé.

7.2 Perspectives

7.2.1 Nouveaux systèmes pour la substitution allylique des 3,3-difluoropropènes

Si l'on revient sur nos travaux, nous n'avons pas complété l'étude de la substitution allylique des 3,3-difluoropropènes catalysée au nickel et il vaudrait sans doute le coup de pousser cette chimie plus loin. Au lieu des amines, on pourrait par exemple explorer l'emploi d'acides boroniques ou d'organozinciques comme nucléophiles, dans des réactions qui constitueraient des hybrides entre la réaction de Tsuji-Trost des 3,3-difluoropropènes et

les couplages de Suzuki-Miyaura^{143d} ou de Negishi,¹⁵⁰ respectivement (voir **Schéma 2.16**, p. 71). La réduction allylique à l'aide d'un hydrosilane pourrait également être étudiée.

Le système métallocatalysé ayant le mieux fonctionné à ce jour est celui centré sur des complexes de palladium. Notre groupe s'intéresse actuellement à développer des conditions réactionnelles adaptées aux 3,3-difluoropropènes trisubstitués au niveau de l'alcène, où la substitution allylique mène à la création d'un centre chiral. Ma collègue Myriam Drouin, étudiante au doctorat, s'attarde présentement à l'utilisation de phosphines chirales pour induire une bonne stéréosélectivité dans cette transformation (**Schéma 7.1**). Parallèlement, celle-ci s'intéresse aussi à la préparation d'isostères de dipeptides basés sur les monofluoroalcènes.

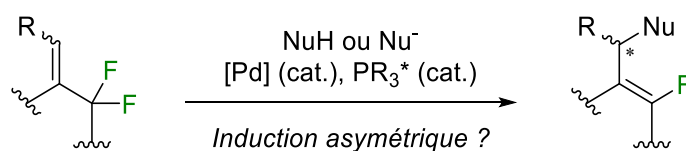


Schéma 7.1. Substitution allylique asymétrique des 3,3-difluoropropènes.

Enfin, petite curiosité de ma part, je suis intrigué à savoir ce qui est le plus rapide : la substitution allylique des 3,3-difluoropropènes par les organolithiens ou l'addition desdits organolithiens sur un carbonyle ? Cette question n'avait pas été évoquée lors de l'étude initiale effectuée par notre groupe. En contrôlant bien la température et la stœchiométrie des réactifs, nous pourrions peut-être toucher qu'à l'un de ces deux groupements fonctionnels. On pourrait entre autres déterminer ceci en procédant à l'étude de la réactivité des α,α -difluorocétones β,γ -insaturées (**Schéma 7.2**).

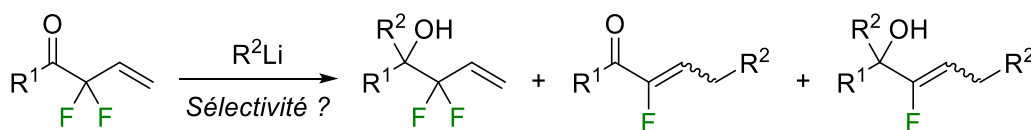


Schéma 7.2. Réactivité des α,α -difluorocétones β,γ -insaturées avec les organolithiens.

7.2.2 Approfondissement de la réactivité des 3-chloro-3-fluoropropènes

Nous savons déjà que la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes est possible, mais nous ne l'avons jamais appliquée à des substrats trisubstitués au niveau de l'alcène. Pour cela, il faudra d'abord développer une méthode de synthèse de ces 3-chloro-3-fluoropropènes. Si l'on opte pour le passage par une oléfination de Peterson, il faudra se familiariser avec la préparation des α -halogénosilanes requis. Encore une fois, un stéréocentre serait formé consécutivement à la substitution allylique de ces 3-chloro-3-fluoropropènes. La préparation de substrats chiraux pourrait se faire via le passage par des α -chloro- α -fluorocétones énantioenrichies dont la synthèse a déjà été établie par Shibatomi et Yamamoto.^{156d} L'étude de la substitution allylique de ces 3-chloro-3-fluoropropènes énantioenrichis pourrait nous permettre d'en apprendre davantage sur le mécanisme de la réaction, à savoir si l'addition se fait en *syn* ou en *anti* et s'il y a transfert de chiralité (**Schéma 7.3**). Un étudiant japonais originellement du groupe de Shibatomi effectuera un séjour dans notre groupe à partir de l'été 2018 et travaillera sur ce projet.

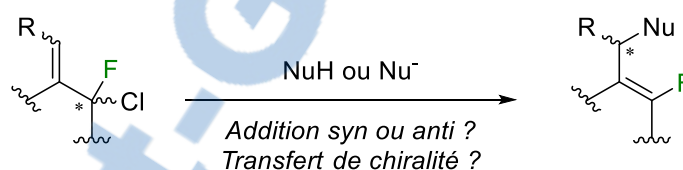


Schéma 7.3. Substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes énantioenrichis.

Enfin, la question demeure encore à savoir ce qui dicte la formation préférentielle de l'isomère *Z* ou *E* en fonction du solvant lors de la substitution allylique des 3-chloro-3-fluoropropènes acycliques. Une étude computationnelle par DFT pourrait peut-être nous permettre d'élucider ce point.

7.2.3 Poursuite de l'étude sur les monofluoroalcènes borylés

Les travaux sur la synthèse et la réactivité des monofluoroalcènes borylés n'étaient que des travaux préliminaires et le projet peut donc prendre plusieurs directions différentes. Notamment, on pourrait souhaiter pousser l'optimisation davantage pour parvenir à effectuer leur préparation dans de bons rendements par substitution nucléophile des 3,3-difluoropropènes. Alors que la préparation des β -borylmonofluoroalcènes donne

présentement de meilleurs résultats par catalyse au palladium, il vaudrait le coup d'optimiser davantage la transformation catalysée par le cuivre, ne serait-ce que pour s'affranchir de l'utilisation d'un métal noble.

Nous savons que le couplage de Suzuki des β -borylmonofluoroalcènes avec des iodures d'aryle est possible, mais la réaction doit encore être optimisée. Il sera intéressant de voir si l'introduction de l'aryle peut être dirigée en C₁ ou en C₃ en variant les conditions réactionnelles et si d'autres partenaires de couplages pourraient être employés. En suite, une nouvelle possibilité serait d'explorer la faisabilité de la réaction de Matteson²⁹³ pour l'homologation des β -borylmonofluoroalcènes aux γ -borylmonofluoroalcènes, par exemple (Schéma 7.4).

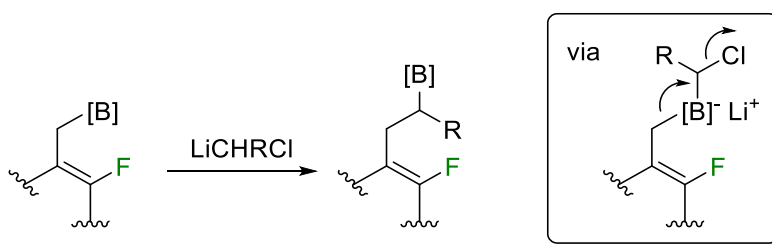


Schéma 7.4. Homologation des β -borylmonofluoroalcènes par réaction de Matteson.

Concernant la réaction d'allylboration des β -borylmonofluoroalcènes, il serait vraisemblablement possible d'en développer une variante énantiosélective pour la préparation d'alcools homoallyliques fluorés énantioenrichis. Les produits issus du réarrangement semipinacolique seraient eux aussi énantioenrichis puisqu'il s'agit d'un processus stéréospécifique. Ceci dit, le réarrangement semipinacolique spontané parfois observé est un phénomène dont il faudrait approfondir la compréhension, car le doute plane encore à savoir quelle en est la cause. Une étude expérimentale et des calculs théoriques pourraient éventuellement nous fournir quelques pistes d'explication. Enfin, une fois l'allylboration avec les aldéhydes bien comprise et établie, il pourrait être pertinent d'étendre la réactivité aux cétones, voire même aux imines.

²⁹³ Thomas, S. P.; French, R. M.; Jheengut, V.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rec.* **2009**, 9, 24.

7.2.4 Nouveaux systèmes d'activation C-F permise par les liaisons hydrogène

L'activation du lien C-F des fluorures organiques permise par les liaisons hydrogène peut maintenant prendre quelques tangentes différentes. La première est de s'intéresser à l'utilisation de nouvelles classes de fluorures, les prochains candidats envisagés étant les fluorures allyliques. Ici, on doit toutefois s'attendre à ce que la réaction donne un mélange de produits issus de la substitution nucléophile avec et sans réarrangement allylique. Ceci viendra assurément complexifier le système.

Une seconde alternative est de se tourner vers d'autres types de donneurs de liaisons hydrogène, comme les acides boroniques.²⁹⁴ Comme il s'agissait de meilleurs électrophiles, cette étude aura avantage à être effectuée avec les fluorures benzyliques plutôt qu'avec les fluorures propargyliques. Il sera intéressant d'étudier la sélectivité *ortho/méta/para* de la transformation. Il serait aussi possible que la préorganisation du fluorure benzylique et de l'acide boronique favorise la substitution au niveau du carbone *ipso* (**Schéma 7.5a**). Camille Houle, actuellement étudiante stagiaire sous ma tutelle, a récemment débuté ces travaux, lesquels seront poursuivis au début de sa maîtrise. Celle-ci s'attardera également à la mise au point de la substitution nucléophile des fluorures benzyliques par les phénolates (**Schéma 7.5b**) dans une suite des travaux de Pier Alexandre Champagne sur l'amination des fluorures benzyliques permise par les liaisons hydrogène.³⁰

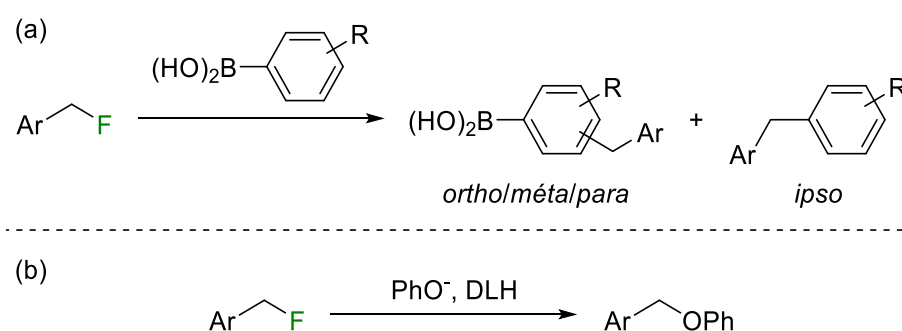


Schéma 7.5. Réactions des fluorures benzyliques permises par les liaisons hydrogène.

²⁹⁴ Pour quelques cas d'acides boroniques impliqués dans des liaisons hydrogène, voir : (a) Fournier, J.-H.; Maris, T.; Wuest, J. D.; Guo, W.; Galoppini, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1002; (b) Ajami, D.; Dube, H.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9689; (c) Bull, S. D.; Davidson, M. G.; van den Elsen, J. M. H.; Fossey, J. S.; Jenkins, A. T. A.; Jiang, Y.-B.; Kubo, Y.; Marken, F.; Sakurai, K.; Zhao, J.; James, T. D. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 312.

7.2.5 Hydrofonctionnalisation des fluorures propargyliques catalysée à l'or

La catalyse à l'or s'est montrée particulièrement efficace pour l'hydratation régiosélective des *gem*-difluorures propargyliques. Plus récemment, nous avons montré que la même régiosélectivité est observée pour les substrats aptes à être engagés dans une réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire, mais que les éthers d'énol cycliques résultants sont instables et ne survivent pas à la purification. Dans notre effort persistant pour identifier une réaction subséquente potentielle de ces éthers d'énol cycliques, nous pourrions nous tourner vers une formylation par la réaction de Vilsmeier-Haack (**Schéma 7.6**), une transformation déjà bien connue pour les glycols.²⁹⁵

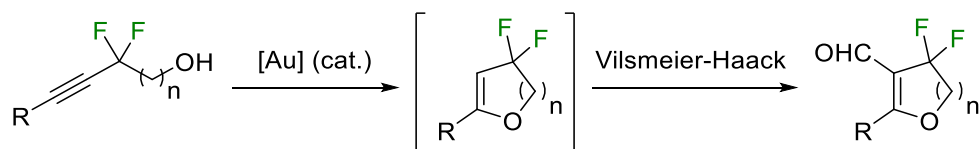


Schéma 7.6. Potentielle formylation des éthers d'énol *gem*-difluorés cycliques dans les conditions de Vilsmeier-Haack.

Ici aussi, la suite du projet pourrait suivre plusieurs directions. Dans un premier temps, on pourrait souhaiter étendre la réaction d'hydratation aux (trifluorométhyl)alcynes pour la préparation des α -(trifluorométhyl)cétones, ce qui est actuellement exploré par Mélissa Cloutier, étudiante à la maîtrise (**Schéma 7.7a**). Celle-ci s'intéresse également à l'hydratation formelle de chloro- et de bromoalcynes *gem*-difluorés. Cette transformation mène à des 3,3-difluoroesters via le passage par les halogénures d'acyle correspondants (**Schéma 7.7b**). Un chercheur postdoctoral, Marius Mamone, s'efforce pour sa part d'étendre l'hydrofonctionnalisation catalysée à l'or des *gem*-difluorures propargyliques à d'autres nucléophiles, dont les phénols, les amines et les fluorures (**Schéma 7.7c**). Enfin, la question demeure à savoir quel effet aurait un groupement électroattracteur de l'autre côté de l'alcyne. La réaction d'hydratation serait-elle encore possible? Y aurait-il érosion de la stéréosélectivité? Des réponses à ces questions pourraient potentiellement être obtenues via l'étude de la réactivité d'un ynoate *gem*-difluoré (**Schéma 7.7d**).

²⁹⁵ Ramesh, N. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 689.

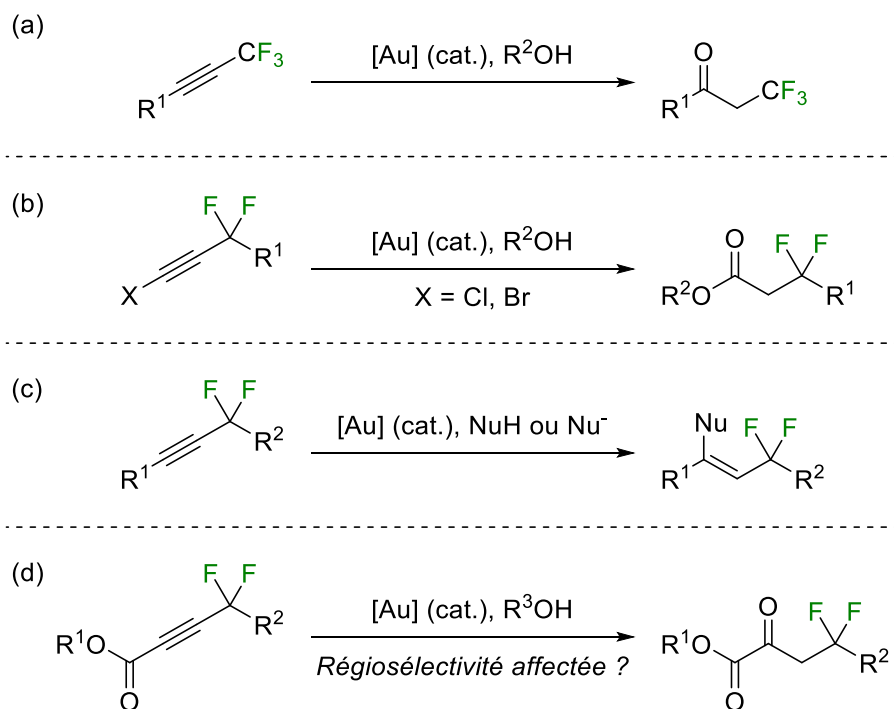


Schéma 7.7. Possibles extensions de la catalyse à l'or pour l'hydrofonctionnalisation des *gem*-difluorures propargyliques et des (trifluorométhyl)alcynes.